

duos (pacientes y controles) se ha calculado el ICC, cuyos componentes se señalan en la **figura 1**. Tras varios meses de intervalo de tiempo, la totalidad de medidas han sido nuevamente calculadas por el mismo investigador, y una muestra al azar de 100 sujetos ha sido analizada por un investigador diferente. En ambos casos se desconoce el resultado previo. La concordancia se valora mediante el coeficiente de correlación intraclass, y sus resultados se expresan en la **tabla 1**. En la misma tabla se muestra el número de sujetos y secuencias radiológicas analizadas. Podemos comprobar una elevada reproducibilidad, tanto intrainvestigador como interobservador, para la totalidad de las medidas estudiadas.

A la luz de los resultados, creemos que las medidas lineales bidimensionales analizadas son una herramienta válida y reproducible que, ya sea de forma individual o en combinación, pueden ser aplicadas con facilidad en el flujo de trabajo diario de una consulta de enfermedades desmielinizantes, como forma de valorar de manera indirecta la atrofia cerebral y ayudar en la toma de decisiones terapéuticas. Estos resultados pueden abrir la puerta a futuros trabajos de investigación que comparen medidas bidimensionales y tridimensionales.

El presente trabajo ha sido presentado en el Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias, autorizando dicho estudio al reunir las condiciones éticas necesarias para su realización.

## Bibliografía

1. Giovannoni G, Bermel R, Phillips J, Rudick R. A brief history of NEDA. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;20:228–30.
2. Kappos L, de Stefano N, Freedman MS, Cree BA, Radue E-W, Sprenger T, et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of «no evidence of disease activity» (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016;22:1297–305.
3. Bermel RA, Bakshi R. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2006;5:158–70.
4. De Stefano N, Battaglini M, Smith SM. Measuring brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neuroimaging*. 2007;17:10–5.
5. Bermel RA, Sharma J, Tjoa CW, Puli SR, Bakshi R. A semi-automated measure of whole-brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2003;208:57–65.

6. Brewer JB. Fully-automated volumetric MRI with normative ranges: Translation to clinical practice. *Behav Neurol*. 2009;21(1-2):21–8.
7. Butkueven H, Kolbe SC, Jolley DJ, Brown JY, Cook MJ, van der Mei IAF, et al. Validation of linear cerebral atrophy markers in multiple sclerosis. *J Clin Neurosci*. 2008;15:130–7.
8. Reinard K, Bashier A, Phillips S, Snyder A, Agarwal A, Jafari-Khouzani K, et al. Simple and reproducible linear measurements to determine ventricular enlargement in adults. *Surg Neurol Int*. 2015;6:59.
9. Benedict RHB, Bruce JM, Dwyer MG, Abdelrahman N, Hussein S, Weinstein-Guttman B, et al. Neocortical atrophy, third ventricular width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2006;63:1301–6.
10. Bermel RA, Bakshi R, Tjoa C, Puli SR, Jacobs L. Bicaudate ratio as a magnetic resonance imaging marker of brain atrophy in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2002;59:275–80.
11. Martola J, Strawiarz L, Fredrikson S, Hillert J, Bergström J, Flodmark O, et al. One-dimensional-ratio measures of atrophy progression in multiple sclerosis as evaluated by longitudinal magnetic resonance imaging. *Acta Radiol*. 2009;50:924–32.
12. Turner B, Ramli N, Blumhardt LD, Jaspán T. Ventricular enlargement in multiple sclerosis: A comparison of three-dimensional and linear MRI estimates. *Neuroradiology*. 2001;43:608–14.
13. Figueira FFA, Dos Santos VS, Figueira GMA, da Silva ACM. Corpus callosum index: A practical method for long-term follow-up in multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007;65:931–5.
14. Granberg T, Bergendal G, Shams S, Aspelin P, Kristoffersen-Wiberg M, Fredrikson S, et al. MRI-Defined Corpus Callosum Atrophy in Multiple Sclerosis: A Comparison of Volumetric Measurements Corpus Callosum Area and Index. *J Neuroimaging*. 2015;25:996–1001.

A.I. Pérez-Álvarez\*, P. Suárez-Santos, M. González-Delgado y P. Oliva-Nacarino

**Servicio de Neurología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España**

\* Autor para correspondencia.

**Correo electrónico:** angelperez@telecable.es (A.I. Pérez-Álvarez).

<https://doi.org/10.1016/j.jnrl.2018.04.004>

0213-4853/

© 2018 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Neurología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



## Afectación encefálica global y uso de L-arginina en un paciente con síndrome de MELAS

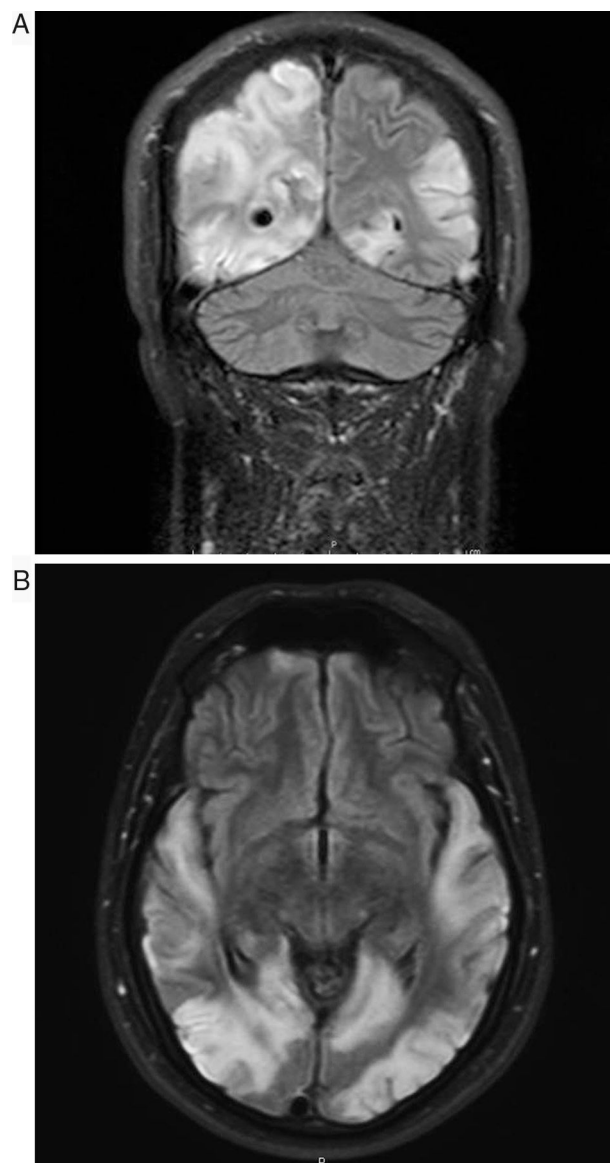
### Global cerebral involvement and L-arginine use in a patient with MELAS syndrome

*Sr. Editor:*

El síndrome de MELAS forma parte de las denominadas enfermedades mitocondriales, siendo un problema funda-

mental el no existir series largas de pacientes con el mismo defecto molecular y la misma manifestación clínica que permitan realizar estudios concluyentes sobre la efectividad de los diversos fármacos aplicados<sup>1</sup>. Presentamos el caso de un varón de 30 años, sin antecedentes de interés, que en enero de 2013 presentó episodio compatible con crisis epiléptica focal secundariamente generalizada, con posterior *status* epiléptico que precisó ingreso en la UVI. Se realizó, entonces, resonancia magnética (RM) craneal dónde se apreció únicamente engrosamiento cortical focal de giro lingual izquierdo sugiriendo como primera posibilidad diagnóstica displasia cortical focal. El paciente estuvo asintomático hasta principios de septiembre de 2014,

cuando fue ingresado en nuestro centro tras haber presentado un cuadro brusco de pérdida de visión en hemisfero izquierdo. En una primera valoración neurológica presentaba en la exploración únicamente hemianopsia homónima izquierda y discreta dismetría en maniobra dedo-nariz en miembro superior izquierdo. El paciente sufrió un llamativo y rápido empeoramiento durante los días siguientes, desarrollando ceguera cortical, sordera cortical y afasia completa. Presentaba importante inquietud psicomotriz, en ocasiones agitación franca, con jergafasia continua y actos inmotivados. Su única forma de contacto con el exterior era mediante el tacto y reconocía a su mujer por el anillo que ella llevaba. Analíticamente destacaba una elevación de lactato tanto en sangre (2,7 mM/l) como en líquido cefalorraquídeo (3,36 mM/l), así como elevación de L-carnitina y carnitina total en sangre. La creatinina fue normal. No presentaba datos de miopatía en el electromiograma y la audiometría mostró la presencia de una hipoacusia neurosensorial bilateral leve. En una nueva RM se objetivó extensión importante de las lesiones con afectación cortical hemisférica izquierda (predominio occipital, parietal y temporal), hiperintensidades en secuencias T2 y FLAIR, con edema y zonas de efecto masa, así como restricción en la difusión. Presentaba también afectación hemisférica derecha occipito-parietotemporal de similares características, y alguna zona de necrosis cortical laminar (figs. 1 y 2A y B). La biopsia muscular mostró cambios inespecíficos y ausencia de cambios morfológicos diagnósticos de miopatía mitocondrial (no fibras rojo rasgadas, no fibras COX-negativas). El estudio genético fue positivo para la mutación A3243G. Durante su ingreso recibió tratamiento con fenitoína 100 mg en pauta 100-50-100, levetiracetam 1.000 mg/12 h, clonazepam 0,5 mg/12 h, ubiquinol 200 mg/8 h, idebenona 90 mg/8 h, arginina 6 g/8 h, complejos vitamínicos (B2 riboflavina 50 mg/8 h, B1 Tiamina® 300 mg/medio comprimido/12 h, vitamina E 200 mg/un comprimido al día/lunes, miércoles y viernes; vitamina C 2 g al día). Se objetivó cierta mejoría evolutiva. Este caso presenta varios aspectos de especial interés. En primer lugar, la edad de presentación tardía, lo cual sucede en alrededor de un 20% de los casos. Destaca también el hecho de que el paciente no presentara afectación muscular. La afectación muscular es especialmente frecuente en pacientes portadores de la mutación A3243G. Distintos estudios han revelado que la mutación A3243G produce un defecto severo combinado de la cadena respiratoria en los mioblastos. En la biopsia muscular suelen encontrarse depósitos grasos y es habitual la presencia de fibras rojo rasgadas. El porcentaje de pacientes diagnosticados de MELAS (independientemente de la mutación) con biopsia negativa ronda el 10% según algunos trabajos<sup>2</sup>. También resulta de interés la evolución tan agresiva que presentó el cuadro, pasando en apenas 3 días de presentar únicamente una hemianopsia a un estado de ceguera, sordera y afasia mixta que imposibilitó de manera prácticamente total la comunicación del paciente con el medio. La sordera de origen central ha sido descrita muy raramente<sup>3</sup>. En lo referente al tratamiento recibido, los complejos vitamínicos (B2, B1, E y C) en este caso actuarían como sustancias antioxidantes, lo que parece útil para corregir el daño oxidativo, aunque tampoco existen estudios concluyentes sobre su efectividad<sup>4</sup>. Como dato a destacar además se inició tratamiento con L-arginina,



**Figura 1** A) Coronal). B) Axial. Lesiones hiperintensas en secuencia de resonancia FLAIR afectando al cortex temporo-parieto-occipital bilateral, que no se corresponden con territorios vasculares.

precursor del óxido nítrico cuyos niveles han sido analizados en distintos trabajos, encontrándose una disminución de los mismos tanto en periodo agudo como en fase interictal en comparación con sujetos control. La arginina se considera uno de los fármacos más prometedores<sup>5,6</sup> y, aunque sus mecanismos de actuación no son completamente conocidos, parece que tiene efecto en la regulación vascular, produciendo vasodilatación mediante aumento del óxido nítrico. Esto produciría un aumento de la capacidad aeróbica y una mejoría en el metabolismo muscular<sup>6</sup>. La administración se puede realizar vía infusión intravenosa en fase aguda, con una actuación rápida en menos de 24h, con mejoría sintomática. Sin embargo, los síntomas pueden empeorar en los días sucesivos si no se continúa una suplementación vía oral, con una dosis recomendada de unos 0,5g/kg/día. En la actualidad nuestro paciente recibe una dosis vía oral de arginina de

6g/8h. El paciente permaneció ingresado durante aproximadamente mes y medio, objetivando cierta mejoría evolutiva. Al alta obedecía una orden sencilla y era capaz de elaborar frases cortas y coherentes. Presentó discreta mejoría de la visión, actualmente distingue colores, formas y movimiento. Persiste déficit de lenguaje con parafasias, por lo que continúa realizando logopedia ambulatoria. En ningún momento se ha objetivado déficit motor. Mantiene tratamiento con complejos vitamínicos, arginina vía oral 6g/8h, clonazepam 0,5mg/8h, levetiracetam 500mg/12h y lacosamida 100mg/8h, habiéndose suspendido la fenitoína. Se mantiene estable y no ha vuelto a precisar nuevos ingresos hasta el momento.

## Bibliografía

1. Pavlakis S, Phillips P, di Mauro S, de Vivo D, Rowland L. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS): A distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol*. 1984;16:481–8.
2. Mukai M, Nagata E, Mizuma A, Yamano M, Sugaya K, Nishino I, et al. Adult-onset Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy Lactic Acidosis, and Stroke (MELAS)-like Encephalopathy Diagnosed Based on the Complete Sequencing of Mitochondrial DNA Extracted from Biopsied Muscle without any Myopathic Changes. *Intern Med*. 2017;56:95–9.
3. Pillet MP, Idan RB, Kern I, Guinand N, Van HC, Toso S, et al. Acute cortical deafness in a child with MELAS syndrome. *J Inher Metab Dis*. 2016;39:465–6.
4. Sproule DM, Kaufmann P. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes: Basic concepts, clinical phenotype, and therapeutic management of MELAS syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1142:133–58.
5. Rodan LH, Wells GD, Banks L, Thompson S, Schneiderman JE, Tein I. L-Arginine Affects Aerobic Capacity and Muscle Metabolism in MELAS (Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis and Stroke-Like Episodes) Syndrome. *PLoS One*. 2015;10:e0127066.
6. Shigemori R, Fukuda M, Suzuki Y, Morimoto T, Ishii E. L-arginine is effective in stroke-like episodes of MELAS associated with the G13513A mutation. *Brain Dev*. 2011;33:518–20.

P. Pérez Torre\*, F. Acebrón-Herrera, N. García Barragán e Í. Corral Corral

*Servicio de Neurología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [paulaptorre@gmail.com](mailto:paulaptorre@gmail.com) (P. Pérez Torre).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.03.022>  
0213-4853/

© 2018 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Epilepsia parcial continua con foco occipital inducida por hiperglucemia no cetósica<sup>☆</sup>



### Occipital epilepsy partialis continua induced by non-ketotic hyperglycaemia

*Sr. Editor:*

Se han descrito diversas manifestaciones neurológicas asociadas a alteraciones glucémicas, siendo bien conocida la hipoglucemia como causa de crisis epilépticas<sup>1</sup>. Sin embargo, es menos conocido que la hiperglucemia puede presentarse inicialmente con clínica neurológica<sup>2</sup>, siendo una de las formas características la epilepsia parcial continua, normalmente con crisis focales motoras, a diferencia de la hipoglucemia<sup>3</sup>. La hiperglucemia hiperosmolar no cetósica es el tipo de hiperglucemia más frecuentemente asociada con este tipo de síntomas, siendo en ocasiones el inicio clínico de una diabetes mellitus no conocida previamente<sup>4</sup>. El mecanismo fisiopatológico concreto por el que esto ocurre no es del todo conocido, pudiendo tener la cetosis un papel protector en casos de hiperglucemia para el desarrollo de síntomas comiciales<sup>4</sup>. Presentamos un

caso de epilepsia parcial continua con semiología occipital, en contexto de una hiperglucemia no cetósica, resuelta tras control metabólico, recordando la necesidad de tener en cuenta esta entidad, que si bien es poco frecuente, tiene importantes implicaciones terapéuticas y pronósticas.

Varón de 61 años, hipertenso, dislipémico y diabético tipo 2 no insulino dependiente, con buen control previo, en tratamiento con telmisartan, simvastatina, fenofibrato, metformina, Adiro<sup>®</sup> y omeprazol, sin antecedentes de crisis epilépticas ni otros antecedentes de interés. Comienza de manera brusca a presentar episodios de duración variable, desde segundos hasta horas, consistentes en alucinaciones visuales simples con visión de destellos luminosos, binoculares, referidos en todo el campo visual, que persisten pese al cierre ocular. Al inicio del cuadro, además, presentó fenómeno de metamorfopsia invertida, que se resolvió espontáneamente. No déficit campimétrico objetivado, cefalea ni otra focalidad neurológica. Esta sintomatología se mantuvo durante al menos 20 días antes de consultar, durante los cuales la frecuencia de los mismos fue variable, ocurriendo todos los días, con una frecuencia de entre 5 y 20 episodios, sin un patrón temporal ni circadiano definido.

La exploración neurológica no mostró déficits focales. Se realizó analítica completa de sangre mostrando una glucemia de 382 mg/dl y una hemoglobina glicada del 14%. Sin otras alteraciones analíticas salvo hipertrigliceridemia conocida. Cuerpos cetónicos negativos. Se realizó un electroencefalograma que mostró asimetría con ritmo alfa

<sup>☆</sup> Trabajo presentado como póster en la XV Reunión anual de la Asociación Madrileña de Neurología (AMN), octubre de 2017.