

mitigaña, secundario a la presencia de sangre en la corteza cerebral³. La TC cerebral sin contraste es la prueba diagnóstica más inmediata, si bien su sensibilidad es limitada, por lo que la RM cerebral resulta necesaria para el diagnóstico¹⁵. En este caso, la RM mostró depósitos de hemoderina en los surcos corticales frontales anteriores, indicando sangrado previo compatible con HSAC, mientras que la arteriografía fue normal. Probablemente, este paciente presentase una malformación vascular causante del sangrado que, debido a rotura, tamaño, bajo flujo o vasosospasmo, no fuera apreciable en las pruebas de imagen.

En resumen, la THH puede ser causa de HSAC, hecho no descrito previamente en la literatura médica. Es también de interés el hallazgo de una nueva variante genética en *ACVRL1*, cuyo significado patogénico deberá determinarse mediante los estudios de segregación familiar oportunos.

Bibliografía

- García Estévez DA, García-Dorrego RM, Nieto-Baltar B, Marey-Garrido M, Hierro-Torner T. Hemorragia subaracnoidea espontánea de la convexidad cerebral: una serie clínica de 3 pacientes asociada con angiopatía amiloide cerebral. *Neurología*. 2017;32:213–8.
- Beitzke M, Gattlinger T, Enzinger C, Wagner G, Niederkorn K, Fazekas F. Clinical presentation, etiology and long-term prognosis in patients with nontraumatic convexal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2011;42:3055–60.
- Kunar S, Goddeau RP, Selim MH, Thomas A, Schlaug G, Alhazzani A, et al. Atraumatic convexal subarachnoid hemorrhage: Clinical presentation, imaging patterns, and etiologies. *Neurology*. 2010;74:893–9.
- Rafai D, Botros JA, Strom RG, Deterlyn CP, Sharma A, Zipfel GJ. Spontaneous isolated convexity subarachnoid hemorrhage: Presentation, radiological findings, differential diagnosis, and clinical course. *J Neurosurg*. 2008;109:1034–41.
- Showlin CL, Jackson JE, Bamford KB, Jenkins IH, Benjamin AR, Ramadan H, et al. Primary determinants of ischaemic stroke/brain abscess risks are independent of severity of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thorax*. 2008;63:259–66.
- Kjeldsen AD, Vase P, Green A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: A populationbased study of prevalence and mortality in Danish patients. *J Intern Med*. 1999;245:31–9.



Quantificación de la atrofia cerebral en esclerosis múltiple mediante medidas bidimensionales

Quantification of brain atrophy in multiple sclerosis using two-dimensional measurements

Sr. Editor:

El concepto *No evidence of disease activity* (NEDA) ha sido formulado como una forma de valorar la respuesta al tratamiento en pacientes con esclerosis múltiple¹. La reciente

- Dakeishi M, Shioya T, Wada Y, Shindo T, Otaka K, Manabe M, et al. Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a local community in the northern part of Japan. *Hum Mutat*. 2002;19:140–8.
- Showlin CL, Gutmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet*. 2000;91:66–7.
- Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisshoff UW, McDonald J, Proctor DD, et al. HHT Foundation International - Guidelines Working Group. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet*. 2011;48:73–87.
- McDonald J, Pyeritz RE. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LH, Stephens K, et al., editores. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2000, 1993-2018. [actualizada Feb 2017, acceso 10 Ene 2018].
- Chung MG. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Handb Clin Neurol*. 2015;132:185–97.
- Showlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev*. 2010;24:203–19.
- Woodall MN, McCettigan M, Figueroa R, Gossage JR, Alleyne CH Jr. Cerebral vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Neurosurg*. 2014;120:87–92.
- Galdini G, Chiti A, Mancuso M, Terri E, Giannini N, Orlandi G. Transient ischemic attack in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Emerg Med*. 2013;31:757.
- Mangia R, Drumsta D, Alamst J, Mangia M, Potchen M. Cerebral convexity subarachnoid hemorrhage: Various causes and role of diagnostic imaging. *Emerg Radiol*. 2015;22:181–95.

A. Sancho Saldaña*, Á. Lambea Gil, B. Sánchez Marín
Y. J. Gazulla

Servicio de Neurología, Hospital Universitario
Miguel Servet, Zaragoza, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: agustinsanchosaldana@gmail.com
(A. Sancho Saldaña).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.04.005>
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/>).

inclusión de la ralentización en la progresión de la atrofia cerebral dentro de los criterios NEDA 4² ha abierto un nuevo frente en el manejo de esta enfermedad. Se hace, por tanto, necesario evaluar la atrofia cerebral como forma de monitorizar la respuesta al tratamiento.

Aunque un radiólogo experimentado es capaz de detectar cambios en el volumen cerebral a través de una inspección cualitativa de los estudios de resonancia magnética cerebral principalmente en función de la dilatación de los espacios ventriculares, se hace necesario un examen cuantitativo que permita identificar con precisión estas modificaciones.

El método de elección para su evaluación es el análisis de los volúmenes cerebrales (volumen encéfálico y cerebral global, volumen de sustancia blanca y gris) a par-

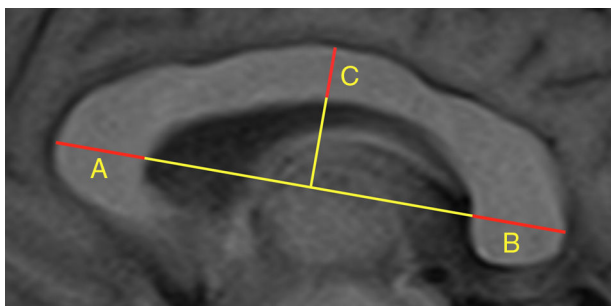


Figura 1 Segmentos que participan en el cálculo del ICC.

tir de secuencias radiológicas tridimensionales y mediante diferentes herramientas informáticas automatizadas o semi-automatizadas que se han ido desarrollando con este propósito. Estos métodos se han posicionado como el *gold standard* debido a su reproducibilidad y sensibilidad³. Sin embargo, es frecuente que precisen cierto grado de supervisión manual, puesto que existen errores en la segmentación cerebral que derivan en muchos casos de una particular anatomía de las estructuras cerebrales y de los diferentes protocolos de adquisición de imágenes⁴. A pesar de que son métodos válidos y precisos, su implementación en la práctica clínica diaria dista de ser una realidad hoy en día⁵. Son varios los motivos que lo justifican: se trata de técnicas que requieren formación previa para su adecuado manejo, los resultados pueden demorarse varias horas y precisan una validación externa por personal entrenado. Además, faltan protocolos estandarizados en la realización de estudios de

resonancia magnética y no se han definido con exactitud los rangos de normalidad⁶.

En contraposición se sitúan las medidas lineales manuales aplicables sobre secuencias bidimensionales, que son un reflejo indirecto de la atrofia cerebral, y en muchos casos se basan en la evaluación del ensanchamiento del sistema ventricular que se produce como consecuencia del proceso neurodegenerativo^{7,8}. Algunas de las medidas que se mencionan en la literatura son el ancho del tercer ventrículo⁹, el índice bicaudado¹⁰, el índice bifrontal¹¹, el índice de Evans¹², el índice de cuerpo calloso (ICC)¹³ y el área de cuerpo calloso¹⁴. Se trata de mediciones sencillas, que no precisan entrenamiento específico, de rápida obtención sobre secuencias convencionales. La principal desventaja es la falta de reproducibilidad debido a la incertidumbre inherente al posicionamiento de los marcadores lineales entre exploraciones repetidas o entre diferentes observadores⁴. Este es el motivo principal por el cual su empleo no traspasa los límites de los trabajos de investigación, siendo escasos los trabajos existentes en la literatura que se encargan específicamente de valorar su validez. Hemos tratado de analizar la reproducibilidad de varias de estas medidas, con especial énfasis en el ICC, en tanto en cuanto se trata de una medida de reciente descripción y son pocos los trabajos que lo han abordado.

Se ha tomado una muestra de 113 pacientes con enfermedad desmielinizante (principalmente esclerosis múltiple remitente-recurrente) y 101 sujetos sanos con resonancia magnética cerebral normal. En la totalidad de sujetos sanos se ha calculado el ancho del tercer ventrículo, índice bicaudado, bifrontal e índice de Evans, así como el área y perímetro del cuerpo calloso. En la totalidad de indivi-

Tabla 1 Número de sujetos y secuencias radiológicas estudiadas. Valor del coeficiente de correlación intraclass para las diferentes medidas lineales

214 sujetos (113 pacientes con enfermedad desmielinizante y 101 controles): 90 esclerosis múltiple remitente-recurrente, 13 síndrome clínico aislado, 7 esclerosis múltiple primaria progresiva y 3 síndrome radiológico aislado

348 estudios radiológicos (247 en el total de pacientes y 101 en controles)

ICC: 427 secuencias sagitales (172 en T2 pacientes, 62 en T1 pacientes, 66 en FLAIR pacientes, 46 en T2 controles y 81 en T1 controles)

Resto de medidas: 101 estudios (total de controles)

	Intraobservador	Interobservador
Ancho tercer ventrículo	0,98	0,93
Distancia intercaudado	0,98	0,89
Ancho cerebral a nivel bicaudado	0,96	0,79
Índice bicaudado	0,97	0,89
Ancho astas frontales	0,99	0,91
Ancho cerebral a nivel astas frontales	0,98	0,88
Índice bifrontal	0,98	0,92
Ancho cerebral máximo	0,98	0,97
Índice de Evans	0,97	0,86
Área de cuerpo calloso	0,98	0,93
Perímetro de cuerpo calloso	0,99	0,94
ICC	0,95	0,93
Segmento A del ICC	0,91	0,88
Segmento B del ICC	0,94	0,90
Segmento C del ICC	0,94	0,92
Longitud anteroposterior del ICC	0,97	0,94

ICC: índice de cuerpo calloso.

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 intraclase, 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 intraobservador 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

- Giovannoni G, Bermel R, Phillips T, Rudick R. A brief history of NEDA. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;20:228–30.
- 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.
- Bermel RA, Bakshi R. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2006;5:158–70.
- De Stefano N, Battaglini M, Smith SM. Measuring brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neuroimaging*. 2007;17:10–5.
- 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.
- Brewer JB. Fully-automated volumetric MRI with normative ranges: Translation to clinical practice. *Behav Neurol*. 2009;21(1-2):21–8.
- Butzkueven 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.
- Reinard K, Basheer 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.
- Benedict RHB, Bruce JM, Dwyer MG, Abdelrahman N, Hussein S, Weinstock-Guttman B, et al. Neocortical atrophy, third ventricular width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2006;63:1301–6.
- 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.
- Martola J, Stawiarz 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.
- Turner B, Ramli N, Blumhardt LD, Jaspan T. Ventricular enlargement in multiple sclerosis: A comparison of three-dimensional and linear MRI estimates. *Neuroradiology*. 2001;43:608–14.
- 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.
- Granberg T, Bergendal G, Shams S, Aspelin P, Kristoffersen-Wiberg M, Fredrikson S, et al. MRI-Defined Corpus Callosal 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.nrl.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 aplicados¹. 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 donde 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,