

El interés del caso expuesto reside en lo extraordinario de su presentación, un ictus isquémico por embolismo paradójico, lo cual no ha sido comunicado previamente. De hecho, en una serie retrospectiva de 70 sujetos con ictus isquémico de etiología inhabitual no se constató dicha eventualidad clínica¹⁵.

En conclusión, en pacientes con dispositivos intravasculares semipermanentes resulta esencial una vigilancia continua ante el posible desarrollo de un SVCS, puesto que las complicaciones pueden ser catastróficas.

Bibliografía

1. Pench-Alonso B, Arredondo-Ruiz P, González-Galván LM, Fermín-Hernández C. Síndrome de vena cava superior: diagnóstico y tratamiento. *Med Int Mex.* 2018;34:403–11.
2. Zimmerman S, Davis M. Rapid fire: Superior vena cava syndrome. *Emerg Med Clin North Am.* 2018;36:577–84.
3. Cheng S. Superior vena cava syndrome: A contemporary review of a historic disease. *Cardiol Rev.* 2009;17:16–23.
4. Kalinin RE, Suchkov IA, Shitov II, Mzhavanadze ND, Povarov VO. Venous thromboembolic complications in patients with cardiovascular implantable electronic devices. *Angiol Sosud Khir.* 2017;23:69–74.
5. Labriola L, Seront B, Crott R, Borceux P, Hammer F, Jadoul M. Superior vena cava stenosis in haemodialysis patients with a tunnelled cuffed catheter: Prevalence and risk factors. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33:2227–33.
6. Niu H, Wu H, Luo W, Wang K, Zhao L, Wang Y. Ventriculoatrial shunt as a feasible regimen for certain patients of hydrocephalus: Clinical features and surgical management. *Acta Neurol Belg.* 2019;10:1007.
7. Hung AL, Vivas-Buitrago T, Adam A, Lu J, Robison J, Elder BD, et al. Ventriculoatrial versus ventriculoperitoneal shunt complications in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Clin Neurol Neurosurg.* 2017;157:1–6.
8. McGovern RA, Kelly KM, Chan AK, Morrissey NJ, McKhann GM 2nd. Should ventriculoatrial shunting be the procedure of choice for normal-pressure hydrocephalus? *J Neurosurg.* 2014;120:1458–64.
9. Guidetti B, Occhipinti E, Riccio A. Ventriculo-atrial shunt in 200 cases of non tumoural hydrocephalus in children: Remarks on the diagnostic criteria, postoperative complications and long-term results. *Acta Neurochir (Wien).* 1969;21:295–308.
10. Nugent GR, Lucas R, Judy M, Bloor BM, Warden H. Thrombo-embolic complications of ventriculo-atrial shunts. Angiographic and pathologic correlations. *J Neurosurg.* 1966;24:34–42.
11. Piatt JH Jr, Hoffman HJ. Cor pulmonale: A lethal complication of ventriculoatrial CSF diversion. *Childs Nerv Syst.* 1989;5:29–31.
12. Overton MC 3rd, Derrick J, Snodgrass SR. Surgical management of superior vena cava obstruction complicating ventriculoatrial shunts. *J Neurosurg.* 1966;25:164–71.
13. Arboix A, Alió J. Acute cardioembolic stroke: An update. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011;9:367–79.
14. Sfyroeras GS, Antonopoulos CN, Mantas G, Moulakakis KG, Kakis JD, Brontzos E, et al. A review of open and endovascular treatment of superior vena cava syndrome of benign aetiology. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017;53:238–54.
15. Arboix A, Bechich S, Oliveres M, García-Eroles L, Massons J, Targa C. Ischemic stroke of unusual cause: Clinical features, etiology and outcome. *Eur J Neurol.* 2001;8:133–9.

J. Molina-Gil*, S. Calleja-Puerta y M. Rico

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

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javimol1993@hotmail.com (J. Molina-Gil).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.05.011>
0213-4853/

© 2020 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/>).

Heterotopías periventriculares: ampliación del espectro clínico de las variantes patogénicas del gen de la clatrina 1 (CLTC)



Periventricular heterotopias: Broadening of the clinical spectrum of the clathrin 1 gene (CLTC) pathogenic variants

Sr. Editor:

El gen *CLTC* codifica la cadena pesada de la clatrina 1 (CHC1)^{1,2}. Esta estructura permite la formación de las envolturas de las vesículas recubiertas de clatrina, facilitando el tráfico intracelular de receptores, la endocitosis de ciertas macromoléculas y la estabilidad del huso mitótico durante la metafase³. Esta proteína se expresa con mayor abundancia en el cerebro en desarrollo⁴. Las mutaciones de pérdida de función (*loss-of-function [LoF]*) del gen *CLTC* se asocian con

un patrón de herencia autosómico dominante al síndrome de discapacidad intelectual tipo 56 (*MIM#617854*), si bien se ha descrito en pacientes con epilepsia y otras alteraciones del neurodesarrollo^{3–5}.

Exponemos el caso clínico de una niña con una mutación *de novo* de este gen, no descrita previamente, y heterotopías periventriculares en la resonancia magnética (RM) cerebral.

Se trata de una niña sin antecedentes familiares de interés, con antecedentes personales de ductus arterioso persistente y alteraciones óseas consistentes en una espina bífida oculta y una leve hipoplasia costal. El perímetro craneal corresponde de forma constante a un percentil 10. La descripción del fenotipo se presenta en la *figura 1*. A la edad de 5 años comienza con crisis epilépticas (ausencias típicas y tónico-clónico generalizadas) controladas con etosuximida y ácido valproico (recidivaron tras la retirada del fármaco con 7 años). El EEG previo al tratamiento mostró una punta-onda a 3 Hz por segundo, desencadenada con la hiperventilación de 9 s de duración. La RM muestra heterotopías periventriculares (*fig. 2*). La paciente manifestó dificultades en la

atención, el lenguaje y la lectura. Presenta un cociente intelectual según la escala de inteligencia de Wechsler para niños-V de 68, con una memoria de trabajo y habilidades atencionales particularmente afectadas.



Figura 1 Fenotipo de la paciente a la edad de 11 años. Cara discretamente alargada, fisuras palpebrales largas, hipoplasia medio-facial, filtro profundo y punta bulbosa de la nariz.

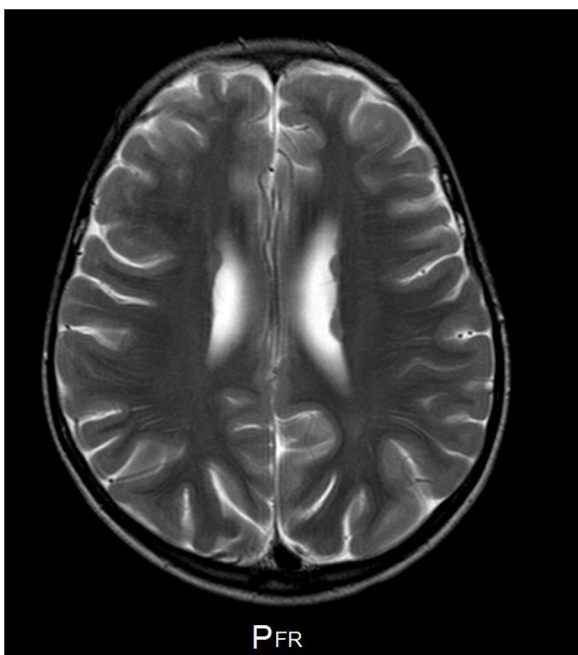


Figura 2 Resonancia magnética cerebral a la edad de 5 años. Corte axial en T2. Heterotopías periventriculares.

El estudio por secuenciación completa del genoma en trío (WGS) demostró una mutación *de novo*, *nonsense*, en el exón 23, en heterocigosis del gen *CLTC* (hg19; chr 17: 57760140; NM_004859.3; c.3751C>T, p.Arg1251*). Esta mutación, confirmada posteriormente por Sanger, no ha sido previamente descrita en las bases de datos ni en la bibliografía médica.

Hay cerca de 30 casos publicados con variantes *LoF de novo* de *CLTC*¹. El fenotipo se caracteriza por rasgos dismórficos sutiles, pero consistentes y ajustados a la de la paciente estudiada en el presente caso clínico¹. La punta bulbosa de la nariz es característica¹. Las deformidades óseas están descritas previamente⁴. La discapacidad intelectual es de grado variable, oscila entre el cociente límite y la discapacidad intelectual moderada^{1,5}. El retraso en la adquisición del lenguaje y el TDAH son muy frecuentes^{1,5}. Pueden existir alteraciones de la marcha (atáxica, hipotónica o espástica)^{4,5}. Algunos pacientes han desarrollado parkinsonismo durante la edad adulta⁴. La hipoplasia del cuerpo calloso es la anomalía cerebral estructural más frecuente¹, suele existir microcefalia (centil 10 en el caso mostrado), otras anomalías (especialmente de la migración neuronal) y epilepsia, como en el caso que nos ocupa y otros publicados^{1,4,5}. La epilepsia con ausencias, tal y como padecía la paciente, ha sido descrita previamente en otro caso con una mutación *frameshift de novo* del gen *CLTC*⁵. El control adecuado con ácido valproico de las crisis también ha sido descrito⁵. La variabilidad fenotípica observada en individuos con variantes *LoF* de este gen, se asocia con la heterogeneidad alélica, aunque la correlación con el tipo de mutación o el segmento afectado de la clatrina no está bien establecida^{1,4}.

En conclusión, describimos un caso clínico con una nueva variante patogénica del gen *CLTC*, siendo el primero hasta nuestro conocimiento, que cursa además con heterotopías periventriculares, lo que contribuye a ampliar aún más el espectro clínico de las mutaciones de este gen y su relación con las alteraciones de la migración neuronal.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este trabajo.

Bibliografía

1. Nabais Sa MJ, Venselaar H, Wiel L, Trimouille A, Lasseaux E, Naudion S, et al. De novo *CLTC* variants are associated with a variable phenotype from mild to severe intellectual disability, microcephaly, hypoplasia of the corpus callosum, and epilepsy. *Genet Med*. 2020;22:797–802.
2. Majeed SR, Vasudevan L, Chen CY, Luo Y, Torres JA, Evans TM, et al. Clathrin light chains are required for the gyrating-clathrin recycling pathway and thereby promote cell migration. *Nat Commun*. 2014;5:3891.
3. DeMari J, Mroske C, Tang S, Nimeh J, Miller R, Lebel RR. *CLTC* as a clinically novel gene associated with multiple malformations and developmental delay. *Am J Med Genet A*. 2016;170A:958–66.
4. Manti F, Nardecchia F, Barresi S, Venditti M, Pizzi S, Hamdan FF, et al. Neurotransmitter trafficking defect in a patient with clathrin (*CLTC*) variation presenting with intellectual disa-

bility and early-onset parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;61:207–10.

5. Hamdan FF, Myers CT, Cossette P, Lemay P, Spiegelman D, Laporte AD, et al. High Rate of Recurrent De Novo Mutations in Developmental and Epileptic Encephalopathies. *Am J Hum Genet.* 2017;101:664–85.

D. Martín Fernández-Mayoralas^{a,*}, N. Muñoz Jareño^b,
A. Alba Menéndez^c y A. Fernández-Jaén^{a,d}

^a *Departamento de Neuropediatría, Hospital Universitario Quirónsalud, Madrid, España*

^b *Hospital Quirónsalud Sur, Alcorcón, Madrid, España*

^c *Genómica y Medicina, Instituto de Estudios Celulares y Moleculares, Lugo, España*

^d *Facultad de Medicina, Universidad Europea de Madrid, Villaviciosa de Odón, Madrid, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: daniel.martinf@quironsalud.es
(D. Martín Fernández-Mayoralas).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.06.008>
0213-4853/

© 2020 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/>).

Meningoencefalitis por HHV-6 en un paciente inmunocompetente asociado a coinfección por virus de la gripe



HHV-6 meningoencephalitis in an immunocompetent patient associated with influenza virus co-infection

Sr. Editor:

La primoinfección por herpesvirus humano 6 (HHV-6), de afectación típica en población pediátrica, suele cursar con fiebre y exantema súbito^{1,2}. Su presentación como encefalitis es infrecuente². Tras la primoinfección, permanece en estado latente integrado en el tejido cerebral, células mononucleares y glándulas salivares, pudiendo reactivarse en situaciones de inmunodepresión (trasplantados, VIH o síndromes linfoproliferativos)^{1,2}. La reactivación puede ser asintomática o manifestarse con fiebre y rash cutáneo, siendo excepcional la neumonía, hepatitis o encefalitis². Se han documentado casos, sin embargo, de meningoencefalitis en individuos inmunocompetentes, asociada ocasionalmente a coinfección por otros microorganismos^{3,4}.

Describimos el caso de un paciente adulto e inmunocompetente con meningoencefalitis y coinfección por HHV-6 y virus B de la gripe.

Se trata de un varón de 57 años, portador de la mutación del Factor V de Leyden, entre cuyos antecedentes destaca una meningoencefalitis no filiada hace 13 años y un ictus isquémico lacunar sin secuelas. La semana posterior a un cuadro catarral presenta un episodio de 24 horas de evolución de fiebre, cefalea, cervicalgia, confusión y crisis tónico-clónica generalizada con recuperación incompleta posterior. Es trasladado al servicio de urgencias, donde se encuentra estuporoso, con lenguaje escaso y rigidez nuchal, objetivándose fiebre de hasta 40 °C. El análisis urgente de líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra una leve pleocitosis linfocitaria (10 células), hiperproteínorraquia (55 mg/dL) y normoglucorraquia, encontrándose la tomografía computarizada (TC) craneal sin contraste normal. Se inicia tratamiento antibiótico y antiviral empírico

con ceftriaxona, vancomicina, doxiciclina y aciclovir y antiépiléptico con levetiracetam. Durante su ingreso se completa el estudio analítico y de neuroimagen con resonancia magnética (RM), descartando el origen vascular, estructural, tóxico-metabólico, autoinmune y paraneoplásico. El estudio de origen infeccioso para los microorganismos más frecuentes no objetiva agente causal. En el resto de las pruebas complementarias sólo destaca la presencia en el electroencefalograma de una lentificación difusa sin actividad epiléptica. Tras leve mejoría inicial el paciente presenta empeoramiento del nivel de alerta, por lo que se repite el análisis de LCR y se amplía el estudio etiológico. En esta ocasión el exudado nasofaríngeo constata la presencia del virus de la gripe tipo B y en el análisis microbiológico de LCR destaca la positividad para HHV-6 mediante técnica de reacción en cadena de la polimerasa, resultando negativo el resto de los virus testados y el cultivo bacteriológico. Ante estos hallazgos, se decide cambio de tratamiento a ganciclovir y oseltamivir durante 14 y cuatro días, respectivamente. Tras ello, el paciente evoluciona favorablemente hasta resolución completa de la clínica.

El HHV-6 es un virus neurotrófico cuyo reconocimiento como patógeno emergente del sistema nervioso central ha ido en aumento. La encefalitis por HHV-6 es una complicación grave en inmunocomprometidos, mientras que en inmunocompetentes se han descrito únicamente casos aislados¹. Se ha demostrado la presencia de carga viral de HHV-6 en un 40% de pacientes con encefalitis de causa desconocida, sin embargo, se cuestiona la relevancia clínica del HHV-6 detectado en el LCR de estos pacientes¹.

La literatura disponible acerca de esta entidad revela que afecta más frecuentemente a pacientes jóvenes (mediana de edad de 29 años). Clínicamente, cursa con alteración del comportamiento y del nivel de conciencia, signos neurológicos focales y crisis epilépticas con progresión ocasional a estatus epiléptico, encefalomielitis o encefalitis recidivante, especialmente en inmunocomprometidos^{1,5–8}. Puede haber alteraciones de señal en RM, predominantemente en lóbulo temporal medial, que se resuelven posteriormente. No obstante, la neuroimagen puede ser estrictamente normal². El LCR suele mostrar pleocitosis linfocitaria variable (9–155 células/ μ L) y proteínorraquia variable e hipoglucorraquia, eventualmente^{1,2,7}. Dada la