

2. Doubal FN, MacLulich AMJ, Ferguson KJ, Dennis MS, Wardlaw JM. Enlarged Perivascular Spaces on MRI Are a Feature of Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke*. 2010;41:450–4. <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.564914>.
3. Potter GM, Doubal FN, Jackson CA, Chappell FM, Sudlow CL, Dennis MS, et al. Enlarged perivascular spaces and cerebral small vessel disease. *Int J Stroke*. 2015;10:376–81. <http://dx.doi.org/10.1111/ijs.12054>.
4. Heier LA, Bauer CJ, Schwartz L, Zimmerman RD, Morgello S, Deck MDF. Large Virchow-Robin spaces: MR-clinical correlation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1987;20:929–36.
5. Wang YXJ, King AD, Zhou H, Leung SF, Abrego J, Chan YL, et al. Evolution of radiation-induced brain injury: MR imaging-based study. *Radiology*. 2010;254:210–8. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.09090428>.
6. Gopinath M, Nagesh C, Kesavadas C. Post radiation evolution of giant virchow-robin spaces in a case of pituitary macroadenoma. *Indian J Radiol Imaging*. 2017;28:167–76. <http://dx.doi.org/10.4103/ijri.IJRI>.
7. Mark IT, Carr GM, Ruff MW, Flanagan EP, Johnson DR. Enlarging Perivascular Spaces Following Radiation Therapy in the Brain: A Report of 2 Cases and Literature Review. *World Neurosurg*. 2020;138:436–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2020.03.159>.



Respuesta a: Factores relacionados con una respuesta inmediata a los síntomas en pacientes con ictus o accidente isquémico transitorio

Reply to: Factors related to immediate response to symptoms in patients with stroke or transient ischaemic attack

Sr. Editor:

Hemos leído con interés la publicación en su revista por García Ruiz et al. sobre los «Factores relacionados con una respuesta inmediata a los síntomas en pacientes con ictus o accidente isquémico transitorio». En ella se muestra que el estar acompañado por un hijo(a), y la mayor gravedad del ictus reducen el tiempo de decisión (TD) hasta pedir ayuda ante síntomas de ictus, la cual se canaliza en su gran mayoría a través del servicio de emergencias del sistema público de salud¹. Estos mismos hallazgos los hemos encontrado en una muestra de 425 sujetos en el norte de España² y se han asociado a menor tiempo de llegada al hospital en otros países³, lo que los hace sólidos y generalizables. Otro hallazgo que se repite es que entre los pacientes que buscan ayuda sanitaria en los primeros 15 min hay muchos más que lo hacen avisando a emergencias sanitarias para que acuda a atenderles que entre los que avisan más tarde^{2,3}. Contra lo que podría esperarse, el motivo de llegar más tarde al hospital de quienes no avisan al servicio de emergencias no es el tiempo de transporte sino el mayor TD en pedir ayuda². La reducción del TD al estar acompañado por un hijo puede deberse tanto a que el mismo detecte mejor que el paciente la nece-

8. Wahl M, Anwar M, Hess CP, Chang SM, Lupo JM. Relationship between radiation dose and microbleed formation in patients with malignant glioma. *Radiat Oncol*. 2017;12:1–8. <http://dx.doi.org/10.1186/s13014-017-0861-5>.

M.C. Pérez García^{a,*}, A.J. Láinez Ramos-Bossini^a y J.P. Martínez Barbero^b

^a Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España
^b Sección de Neuroimagen, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mcarmenpgg@outlook.com (M.C. Pérez García).

<https://doi.org/10.1016/j.jnrl.2020.12.005>
0213-4853/

© 2021 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/>).

sidad de ayuda como que le sea más fácil pediría que a un paciente limitado por el ictus que está solo. Sin embargo, el que la mayor gravedad del ictus independientemente de la presencia del hijo acelere la petición de ayuda sugiere que la percepción de dicha necesidad acorta más el TD de lo que la incapacidad motora provocada por el ictus lo alarga. Dado que los grupos familiares «extendidos» en los que conviven en el mismo domicilio abuelos, hijos y nietos están siendo sustituidos por familias nucleares el aviso por iniciativa del hijo(a) disminuirá. Dentro de la «cadena de atención al ictus» el tiempo prehospitalario es el más prolongado, y como se ha experimentado en muchos países durante la epidemia COVID-19, el que más puede deteriorarse por circunstancias externas⁴ y también el que tiene más margen de mejora. Por ello coincidimos con García Ruiz et al.¹, que dentro de las campañas poblacionales para solicitar ayuda urgente será necesario insistir en actuar inmediatamente ante síntomas leves y focalizar en quien padece factores de riesgo vascular o vive solo.

Bibliografía

1. García Ruiz R, Silva Fernández J, García Ruiz RM, Recio Bermejo M, Arias Ariase A, Santos Pinto A, et al. Factores relacionados con una respuesta inmediata a los síntomas en pacientes con ictus o accidente isquémico transitorio. *Neurología*. 2020;35:551–5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2017.09.013>.
2. Soto-Cámara R, González-Santos J, González-Bernal J, Trejo-Gabriel-Galán JM. Factores asociados a una rápida petición de ayuda en los pacientes con ictus isquémico. *Emergencias*. 2020;32:33–9.
3. Koksal EK, Gazioğlu S, Boz C, Alioğlu Z. Factors associated with early hospital arrival in acute ischemic stroke patients. *Neurol Sci*. 2014;35:1567–72. <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-014-1796-3>.

4. Teo KC, Leung WCY, Wong YK, Liu RKC, Chan AHY, Choi OMY, et al. Delays in Stroke Onset to Hospital Arrival Time During COVID-19. *Stroke*. 2020;51:2228–31, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030105>.

R. Soto-Cámara^a, J. González-Santos^a,
J. González-Bernal^a
y J.M. Trejo-Gabriel-Galán^{b,*}

^a *Departamento de Ciencias de la Salud, Facultad de Ciencias de la Salud, Burgos, España*

^b *Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jtrejo@saludcastillayleon.es
(J.M. Trejo-Gabriel-Galán).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2021.01.002>
0213-4853/

© 2021 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/>).

Encefalopatía etilmalónica: descripción fenotipo-genotipo y revisión de su manejo



Ethylmalonic encephalopathy: Phenotype-genotype description and review of its management

Sr. Editor:

La encefalopatía etilmalónica (EE) es una enfermedad excepcional por defecto recesivo del gen *ETHE1*, de curso progresivo en el lactante, caracterizado por retraso psicomotor, hipotonía y singularmente daño microvascular generalizado. Es constante el retraso pondero-estatural con diarrea y disfagia. El deterioro neurológico se acelera tras una enfermedad infecciosa intercurrente, no superando habitualmente la primera década de vida^{1,2}.

El diagnóstico se sospecha por hallazgos clínicos y analíticos compatibles. Es frecuente encontrar elevación de ácido láctico, acilcarnitinas C4-C5 y tiosulfato en sangre, así como del ácido etilmalónico en orina. La confirmación diagnóstica es habitualmente genética^{3,4}. El tratamiento actualmente es sintomático⁵.

Presentamos los hallazgos clínicos, bioquímicos, radiológicos y genéticos de un nuevo paciente afecto de EE, diagnosticado durante una descompensación infecciosa y hacemos un repaso actualizado de esta rara entidad y su manejo.

Niño varón de 1,3 años, sin antecedentes familiares ni perinatales de interés, con retraso del desarrollo psicomotor, ligera involución del lenguaje con pérdida de las tres palabras aprendidas, hipotonía y fallo de medro desde los 10 meses. Asociaba fragilidad capilar manifestada en forma de petequias en extremidades.

Ingresa por descompensación aguda en el contexto de fiebre y diarrea, con acidosis metabólica (pH: 7,21, pCO₂: 14 mmHg, HCO₃: 8,8 mmol/L) hiperlactacidemia (3,8 mmol/L), hiperglucemia (glucosa: 264 mg/dL) y cetonemia (3,4 mmol/L), precisando traslado a Cuidados Intensivos para su estabilización. Ya en planta, su exploración evidencia peso 7,4 kg (< p1, -3,2 DE), talla 72 cm (< p1, -3,24 DE), perímetro craneal 45,5 cm (p12, -1,18 DE), fenotipo con dolicocefalia, frente prominente, retrognatia, orejas de implantación límite y boca pequeña con labios finos. Mostraba

petequias de predominio en antebrazos, pliegue poplíteo y antecubital. Presentaba buena interacción, con escaso lenguaje (dos a tres bislabos dudosamente referenciales), seguimiento visual adecuado, asimiento bimanual, hipotonía global marcada, sedestación con apoyo, no bipedestación ni deambulación. En prono no consigue cuadrupedia, hiperreflexia generalizada, *clonus* inagotable y Babinski bilateral.

La RM cerebral muestra alteración de señal de putamen y cabeza de caudado de forma simétrica (fig. 1).

En el estudio metabólico de aminoácidos, acilcarnitinas en sangre y ácidos orgánicos en orina de 24 h aparece excreción elevada de ácido etilmalónico. El panel genético dirigido reveló la mutación homocigota patogénica del gen *ETHE1*: c.488G>A (p.Arg163Gln), con ambos padres portadores asintomáticos de la mutación.

Se inició tratamiento con biotina, ubiquinona, vitamina E, riboflavina, tiamina y L-carnitina ante la sospecha de enfermedad mitocondrial, y posteriormente metronidazol y N-acetilcisteína. A los dos meses del ingreso, se evidencia notable mejoría tanto a nivel nutricional como del desarrollo psicomotor. Se mantiene tratamiento con dieta baja en proteínas, ubiquinona, riboflavina, L-carnitina, metronidazol y N-acetilcisteína que ha estabilizado al paciente, si bien mantiene fallo de medro y retraso del desarrollo de predominio en habilidades motoras. Con 2,5 años de vida deambula con ayuda de una mano y dice palabras sueltas sin frases, aunque con buena interacción con su entorno.

La genética de la EE fue descrita por primera vez en Italia en 2004¹. El gen *ETHE1* del cromosoma 19 codifica una metalo-β-lactamasa de la vía mitocondrial, necesaria para el catabolismo del hidrógeno-sulfuro (H₂S). El defecto produce acumulación del H₂S y derivados (tiosulfato) en diferentes líquidos y tejidos e induce daño directo en las membranas celulares, inhibe la citocromoc-oxidasa (COX) y la acil-CoA-deshidrogenasa de cadena corta. Provoca elevación de láctico, etilmalónico y acilcarnitinas C4-C5^{1,5,6}. Se han identificado diversas mutaciones, siendo la mayoría de origen mediterráneo o árabe^{2,6} con variabilidad intrafamiliar^{4,7,8}. Las manifestaciones mucocutáneas características surgen por toxicidad microvascular e incluyen petequias recidivantes, cutis marmorata, sufusión hemorrágica mucosa y/o acrocianosis ortostática de las extremidades distales^{1,8}. También se ha descrito hidronefrosis, criptorquidia y anomalías cardíacas⁷.

Las alteraciones en la RM cerebral son lesiones irregulares hiperintensas y realzadas a nivel de los ganglios de la base^{7,9},