

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<sup>a</sup>, J. González-Santos<sup>a</sup>,  
J. González-Bernal<sup>a</sup>  
y J.M. Trejo-Gabriel-Galán<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> *Departamento de Ciencias de la Salud, Facultad de Ciencias de la Salud, Burgos, España*



## 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<sup>1,2</sup>.

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<sup>3,4</sup>. El tratamiento actualmente es sintomático<sup>5</sup>.

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.

Ingresó por descompensación aguda en el contexto de fiebre y diarrea, con acidosis metabólica (pH: 7,21, pCO<sub>2</sub>: 14 mmHg, HCO<sub>3</sub>: 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, retrognatía, orejas de implantación límite y boca pequeña con labios finos. Mostraba

<sup>b</sup> *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/>).

petequias de predominio en antebrazos, pliegue popliteo y antecubital. Presentaba buena interacción, con escaso lenguaje (dos a tres bisílabos 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.

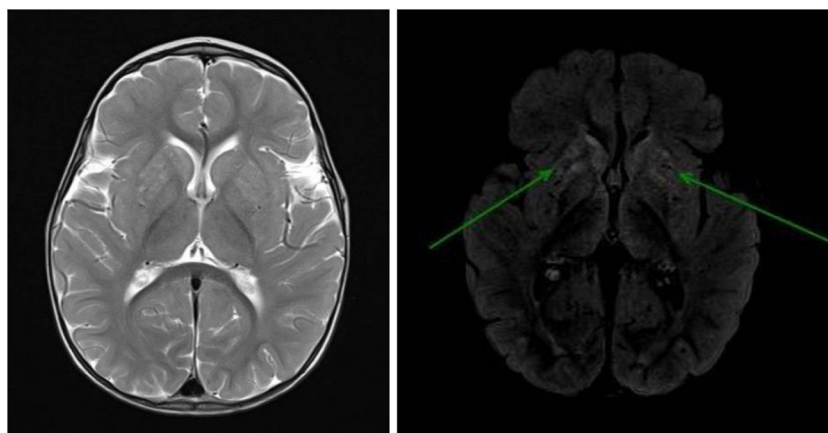
La RM cerebral muestra alteración de señal de putamen y cabeza de caudado de forma simétrica (fig. 1).

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 2004<sup>1</sup>. El gen *ETHE1* del cromosoma 19 codifica una metalo-β-lactamasa de la vía mitocondrial, necesaria para el catabolismo del hidrógeno-sulfuro (H<sub>2</sub>S). El defecto produce acumulación del H<sub>2</sub>S y derivados (tiosulfato) en diferentes líquidos y tejidos e induce daño directo en las membranas celulares, inhibe la citocromo-c-oxidasa (COX) y la acil-CoA-deshidrogenasa de cadena corta. Provoca elevación de láctico, etilmalónico y acilcarnitinas C4-C5<sup>1,5,6</sup>. Se han identificado diversas mutaciones, siendo la mayoría de origen mediterráneo o árabe<sup>2,6</sup> con variabilidad intrafamiliar<sup>4,7,8</sup>. Las manifestaciones mucocutáneas características surgen por toxicidad microvascular e incluyen petequias recidivantes, cutis marmorata, surfiación hemorrágica mucosa y/o acrocianosis ortostática de las extremidades distales<sup>1,8</sup>. También se ha descrito hidronefrosis, criptorquidia y anomalías cardíacas<sup>7</sup>.

Las alteraciones en la RM cerebral son lesiones irregulares hiperintensas y realizadas a nivel de los ganglios de la base<sup>7,9</sup>,



**Figura 1** Resonancia magnética nuclear cerebral: alteración de señal de putamen y cabeza de caudado de forma bilateral, lesiones hiperintensas en secuencias T2 (izquierda) y FLAIR (derecha: flechas). No se observa afectación de núcleos pálidos ni cápsula interna. No se evidencia pérdida de volumen parenquimatoso supra ni infratentorial.

como en nuestro caso, semejantes al síndrome de Leigh. Otras anomalías descritas incluyen lesiones hiperintensas a nivel tronco-encefálico, atrofia cortical, leucoencefalopatía difusa y malformaciones congénitas como cordón medular anclado y malformación de Chiari<sup>2</sup>.

Para el diagnóstico se recomienda realizar la secuenciación del gen. En el caso de que no se encuentren variantes patogénicas, o solo se encuentre en un alelo, se recomienda un análisis de delección/duplicación dirigido al gen<sup>3,10</sup>.

El tratamiento debe garantizar un soporte nutricional adecuado<sup>2</sup>. Parece beneficioso el tratamiento con riboflavina, L-carnitina y coenzima Q10<sup>11</sup> como en nuestro paciente. También una dieta restringida en aminoácidos sulfurados mejora la clínica y los marcadores bioquímicos<sup>5</sup>. El uso combinado de metronidazol/N-acetilcisteína ha demostrado controlar la sobrecarga de H<sub>2</sub>S<sup>12,13</sup>, para reducir la carga bacteriana productora de sulfuro y captar el H<sub>2</sub>S, respectivamente. Ocasionalmente requieren terapia de reemplazo renal<sup>14</sup>.

El trasplante hepático parece una opción terapéutica<sup>9</sup> y la terapia génica por vectores adenoasociados, está actualmente en desarrollo<sup>15</sup>.

Como comentarios finales, cabe decir que el fenotipo asociado con la mutación *ETHE1:c.488G>A (p.Arg163Gln)* se comporta como una enfermedad mitocondrial con fragilidad capilar asociada y fallo de medro, con buena respuesta al tratamiento de estimulación mitocondrial, antioxidantes y descontaminación intestinal.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Tiranti V, D'Adamo P, Briem E, Ferrari G, Mineri R, Lamantea E, et al. Ethylmalonic Encephalopathy Is Caused by Mutations in *ETHE1*, a Gene Encoding a Mitochondrial Matrix Protein. *Am J Hum Genet.* 2004;74:239–52.
2. Govindaraj P, Parayil Sankaran B, Nagappa M, Arvinda HR, Deepha S, Jessiena Ponmalar JN, et al. Child Neurology: Ethylmalonic encephalopathy. *Neurology.* 2020;94:e1336–9.
3. Mineri R, Rimoldi M, Burlina AB, Koskull S, Perletti C, Heese B, et al. Identification of new mutations in the *ETHE1* gene in a cohort of 14 patients presenting with ethylmalonic encephalopathy. *J Med Genet.* 2008;45:473–8.
4. Di Rocco M, Caruso U, Briem E, Rossi A, Allegri AEM, Buzzi D, et al. A case of ethylmalonic encephalopathy with atypical clinical and biochemical presentation. *Mol Genet Metab.* 2006;89:395–7.
5. Boyer M, Sowa M, Di Meo I, Eftekharian S, Steenari MR, Tiranti V, et al. Response to medical and a novel dietary treatment in newborn screen identified patients with ethylmalonic encephalopathy. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2018;124:57–63, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.02.008>.
6. Di Meo I, Lamperti C, Tiranti V. Ethylmalonic Encephalopathy Summary Suggestive Findings. 2020:1–13.
7. Grosso S, Mostardini R, Farnetani MA, Molinelli M, Berardi R, Dionisi-Vici C, et al. Ethylmalonic encephalopathy: Further clinical and neuroradiological characterization. *J Neurol.* 2002;249:1446–50.
8. Pigeon N, Campeau PM, Cyr D, Lemieux B, Clarke JTR. Clinical heterogeneity in ethylmalonic encephalopathy. *J Child Neurol.* 2009;24:991–6.
9. Dionisi-Vici C, Diodato D, Torre G, Picca S, Pariante R, Giuseppe Picardo S, et al. Liver transplant in ethylmalonic encephalopathy: A new treatment for an otherwise fatal disease. *Brain.* 2016;139:1045–51.
10. Tiranti V, Briem E, Lamantea E, Mineri R, Papaleo E, De Gioia L, et al. *ETHE1* mutations are specific to ethylmalonic encephalopathy. *J Med Genet.* 2006;43:340–6.
11. Yoon HR, Hahn SH, Ahn YM, Jang SH, Shin YJ, Lee EH, et al. Therapeutic trial in the first three Asian cases of ethylmalonic encephalopathy: Response to riboflavin. *J Inher Metab Dis.* 2001;24:870–3.
12. Viscomi C, Burlina AB, Dweikat I, Savoirdo M, Lamperti C, Hildebrandt T, et al. Combined treatment with oral metronidazole and N-acetylcysteine is effective in ethylmalonic encephalopathy. *Nat Med* [Internet]. 2010;16:869–71, <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2188>.
13. Kılıç M, Dedeoğlu Ö, Göçmen R, Kesici S, Yüksel D. Successful treatment of a patient with ethylmalonic encephalopathy by intravenous N-acetylcysteine. *Metab Brain Dis.* 2017;32:293–6.

14. Kitzler TM, Gupta IR, Osterman B, Poulin C, Trakadis Y, Waters PJ, et al. Acute and Chronic Management in an Atypical Case of Ethylmalonic Encephalopathy. *JIMD Rep.* 2019;45: 57–63.
15. Di Meo I, Auricchio A, Lamperti C, Burlina A, Viscomi C, Zeviani M. Effective AAV-mediated gene therapy in a mouse model of ethylmalonic encephalopathy. *EMBO Mol Med.* 2012;4: 1008–14.

N. Cardelo Autero<sup>a</sup>, A.M. Cordon Martínez<sup>b</sup>  
y J.M. Ramos-Fernández<sup>c,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Regional Universitario Materno-Infantil de Málaga, Málaga, España

<sup>b</sup> Servicio de Pediatría (lactantes), Hospital Regional Universitario Materno-Infantil de Málaga, Málaga, España

<sup>c</sup> Sección de Neurología Pediátrica, Grupo IBIMA, Servicio de Pediatría, Hospital Regional Universitario Materno-Infantil de Málaga, Málaga, España

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: dr.jmramos@gmail.com  
(J.M. Ramos-Fernández).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2021.01.004>  
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/>).

## Lipoma pericalloso asociado a arteria cerebral anterior tipo ácidos



### Pericallosal lipoma associated with azygos-type anterior cerebral artery

Sr. Editor:

Los lipomas intracraneales (LI) son lesiones congénitas poco frecuentes, compuestas de tejido adiposo, resultado de la persistencia anómala y la alteración en la desdiferenciación de la meninge embrionaria primitiva, durante el desarrollo de las cisternas subaracnoideas. El tipo más frecuente es el LI interhemisférico, que suele localizarse sobre el cuerpo calloso (CC). Se suelen presentar asociados a hipogenesia o agenesia del mismo<sup>1</sup>. En raras ocasiones se pueden asociar a malformaciones del desarrollo cortical o a anomalías vasculares tales como aneurismas o malformaciones arteriovenosas. La arteria cerebral anterior (ACA) tipo ácidos es una variante anatómica anómala, con una incidencia menor del 1%, en la cual los segmentos distales (A2) de ambas ACA forman un único vaso que proporciona irrigación a la parte medial de ambos hemisferios<sup>2</sup>. Presentamos el que creemos que es el primer caso descrito en el que se aprecia la presencia simultánea de un lipoma pericalloso y una variante tipo ácidos de la ACA.

Se trata de una mujer de 57 años, con antecedentes de trastorno de inestabilidad emocional de la personalidad y consumo en el pasado de anfetaminas y cocaína. Sin antecedentes familiares de enfermedad neurológica.

Describía episodios de mareo de varios años de evolución. Los familiares que presenciaron los episodios referían que mostraba palidez cutánea sin respuesta a estímulos verbales. No describieron movimientos anómalos. Duraban unos 5 min, sin pérdida de tono muscular.

El estudio analítico y de electroencefalograma realizados fueron normales.

En la tomografía computarizada (TC) con contraste (fig. 1) se observó una voluminosa lesión hipodensa compatible con LI interhemisférico atravesado por una ACA única, con calcificaciones parciales en su entorno. En la resonancia magnética (RM) cerebral y angio-RM (fig. 2) se observaba

la misma lesión, que se comportaba con señal similar a la grasa, en íntima relación con el CC y con agenesia del esplenio. Se asociaba a una anomalía vascular, consistente en una ACA única prominente en el interior de la lesión, con salida distal de ramas pericallosas y calloso marginales.

Ante la situación clínica y los hallazgos en pruebas de imagen se decidió adoptar una actitud conservadora con seguimiento radiológico de la lesión.

Los LI suponen el 0,1-0,5% de todas las lesiones intracraneales. Su origen más probable es una alteración en la desdiferenciación del tejido meníngeo. Están formados por tejido adiposo normal, por lo que se consideran una anomalía congénita más que una verdadera neoplasia<sup>1</sup>.

La mayor parte se presentan próximos a la línea media, siendo los lipomas interhemisféricos el 45% de todos los casos. El resto se sitúan en la cisterna cuadrigémina (25%), en la interpeduncular (14%), en el ángulo pontocerebeloso (9%) y en la cisura de Silvio (5%)<sup>3</sup>.

Más de la mitad de los LI se asocian con malformaciones cerebrales, sobre todo anomalías de la línea media. La más frecuente es la agenesia o disgenesia del CC. También han sido descritas la ausencia del septum pellucidum, espina bífida, encefalocele y mielomeningocele, y otras malformaciones corticales. Las anomalías vasculares tales como los aneurismas, las malformaciones arteriovenosas o el drenaje venoso anómalo pueden estar presentes. El crecimiento del LI y el desarrollo arterial ocurren durante las mismas semanas de gestación, por lo que se ha planteado su asociación<sup>4</sup>.

La ACA tipo ácidos es un vaso formado por la fusión de ambas arterias pericallosas. Su presencia en series anatómicas es inferior al 5% de los casos. Se ve de manera transitoria en el desarrollo embrionario y está presente en algunos mamíferos. Se asocia frecuentemente con otras malformaciones del SNC, como quistes porencefálicos, agenesia del CC, hidranencefalia y malformaciones arteriovenosas. Entre ellos, la incidencia de aneurismas es aproximadamente del 13 al 71%<sup>2</sup>.

Los LI son habitualmente asintomáticos y suelen ser hallazgos incidentales en pruebas de imagen. Han sido descritos aun así las cefaleas, las crisis comiciales, el retraso psicomotor o la afectación de pares craneales<sup>5</sup>.

El diagnóstico se realiza por TC y RM, donde se aprecia una lesión bien delimitada, lobulada, extraaxial y con características de contenido graso. En la TC la densidad se suele