

buena tolerancia, siendo el cLDL en los controles menor de 100 mg/dl.

Las estatinas son la piedra angular de la farmacoterapia para la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Si bien estos medicamentos son seguros, una proporción considerable de pacientes presentan efectos musculares, en formas de mialgia, calambres, debilidad e incluso rabdomiólisis³.

Aunque la incidencia de rabdomiólisis asociada a estatinas es de aproximadamente 0,70 por 100.000 pacientes-año, hasta el 29% de los pacientes en tratamientos con estatinas presentan síntomas musculares⁵.

Además, en pacientes con enfermedades musculares, las estatinas pueden exacerbar los síntomas o desenmascarar trastornos previamente silentes.

De hecho, la incidencia de trastornos musculares genéticos subyacentes en pacientes con rabdomiólisis inducida por estatinas puede alcanzar hasta el 25% de los casos⁶.

Un estudio sobre 135 pacientes con miopatías por hipolipemiantes y análisis genético demostró que el 10% tenían mutaciones de las tres miopatías metabólicas más frecuentes (deficit de CPT-II, de miofosforilasa —enfermedad de McArdle— y de mioadenilato desaminasa). Así, la frecuencia de portadores del déficit de CPT-II y de la enfermedad de McArdle fueron 13 y 20 veces mayores, respectivamente, que la población general⁷.

Otras miopatías genéticas descritas en pacientes con intolerancia a estatinas incluyen: glucogenosis tipo II (enfermedad de Pompe; deficiencia de maltasa ácida) y tipo IX (déficit de fosforilasa b kinasa), hipertermia maligna (RYR1, CACNA1S), mioglobulinuria infantil recurrente (mutación LPIN1), distrofia miotónica tipo I (DMPK) y tipo II (CNBP), y el síndrome MELAS⁸.

Además, la terapia con estatinas puede interactuar de manera adversa con otros trastornos neuromusculares como la miastenia gravis, dermatopolimiositis, miositis por cuerpos de inclusión, y ELA, entre otros^{7,8}.

Por lo tanto, aunque las miopatías genéticas preclínicas están con frecuencia infradiagnosticadas, es necesario sospecharlas en pacientes que presentan síntomas musculares asociados al uso de estatinas, en particular si tras su retirada persisten los síntomas o la elevación de enzimas musculares. Además, en esos casos, el uso de iPCSK9 como alternativa al tratamiento tradicional nos va a permitir un buen control de sus niveles de cLDL sin el riesgo de miopatía asociado.

Bibliografía

1. Finsterer J. Update review about metabolic myopathies. *Life (Basel)*. 2020;10:43.
2. Hernández Hernández Y, Bernis C, Pérez de José A, Sánchez Tomero JA. Insuficiencia renal aguda debido a deficiencia de carnitina palmitoil transferasa. *Nefrología*. 2008;28:112–3.
3. Voutyritsa E, Damaskos C, Farmaki P, Kyriakos G, Diamantis E, Quiles-Sánchez LV, et al. PCSK9 antibody-based treatment strategies for patients with statin intolerance. *In Vivo*. 2021;35:61–8.
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico PT_evolocumab/V1/03032016. De 03-03-2016 [consultado 1 Abr 2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-evolocumab-repatha.pdf>.
5. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol*. 2006;97(Suppl. 8A):52–60C.
6. Turner RM, Pirmohamed M. Statin-related myotoxicity: a comprehensive review of pharmacokinetic pharmacogenomic and muscle components. *J Clin Med*. 2019;9:22.
7. Vladutiu GD, Simmons Z, Isackson PJ, Tarnopolsky M, Peltier WL, Barboi AC, et al. Genetic risk factor associated with lipid-lowering drug-induced myopathies. *Muscle Nerve*. 2006;34:153–62.
8. Brunham LR, Baker S, Mammen A, Mancini GBJ, Rosenson RS. Role of genetics in the prediction of statin-associated muscle symptoms and optimization of statin use and adherence. *Cardiovasc Res*. 2018;114:1073–81.

P. Luque Linero^{a,*}, L. Castilla-Guerra^a,
I. Rojas Marcos Rodríguez^b y M.A. Rico Corral^a

^a Unidad de Riesgo Cardiovascular, Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen Macarena, Sevilla, España

^b Servicio de Neurología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Paula3.pl@gmail.com

(P. Luque Linero).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2021.05.003>
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/>).

Heterotopia nodular periventricular bilateral hereditaria ligada al cromosoma X

X-linked hereditary periventricular nodular heterotopia

Sr. Editor:

La heterotopia nodular periventricular (HNPV) se define como una malformación del desarrollo cortical, producida



por un fallo durante la etapa de migración neuronal en la que determinados grupos neuronales no cambian de posición desde la zona marginal periventricular hasta su posición final en la corteza¹. Esto genera nódulos de sustancia gris ectópica, lo cual conlleva a la formación de conexiones erróneas, déficits focales y epilepsia frecuentemente refractaria².

Es usual que inicie en la adolescencia y puede asociar un amplio espectro de afectación, aproximadamente un 90% de los pacientes cursarán con epilepsia y retraso cognitivo; según la mutación también podrían asociar malformaciones en otros sistemas, especialmente el cardiovascular³.

La prevalencia de la enfermedad es desconocida a nivel mundial dado lo infrecuente de esta condición. Los datos conocidos se han obtenido por series de casos y en una de

ellas se obtiene una aproximación con pacientes epilépticos adultos y se describió que aproximadamente el 2% tenía HNPV, representando para este grupo el 20% de los casos de las malformaciones corticales⁴.

Respecto a la etiología de la enfermedad, se han demostrado mutaciones en genes específicos encargados del proceso de migración neuronal hacia la corteza⁵. Especialmente la mutación del gen *FLNA* implicada en la regulación de la estabilidad celular y la motilidad a través de diversos sistemas biológicos, heredada de forma dominante ligado al cromosoma X⁶, la cual cursa con mayor letalidad intrauterina y perinatal en hombres y con mejor pronóstico para las mujeres. Cabe mencionar frecuentemente los casos reportados de esta enfermedad son esporádicos^{7,8}.

El diagnóstico es obtenido mediante resonancia magnética (RM) cerebral, encontrándose típicamente nódulos confluentes de materia gris ectópica que suelen ser bilaterales, con isointensidad de señal y localizados a lo largo de la periferia de los ventrículos laterales⁹. Asimismo, han sido identificadas anomalías del cuerpo calloso, incluyendo hipoplasia, disgenesia o agenesia¹⁰. El uso de electroencefalograma demuestra descargas epileptogénicas tanto a nivel de los nódulos periventriculares como en la corteza subyacente o bien de forma simultánea¹¹.

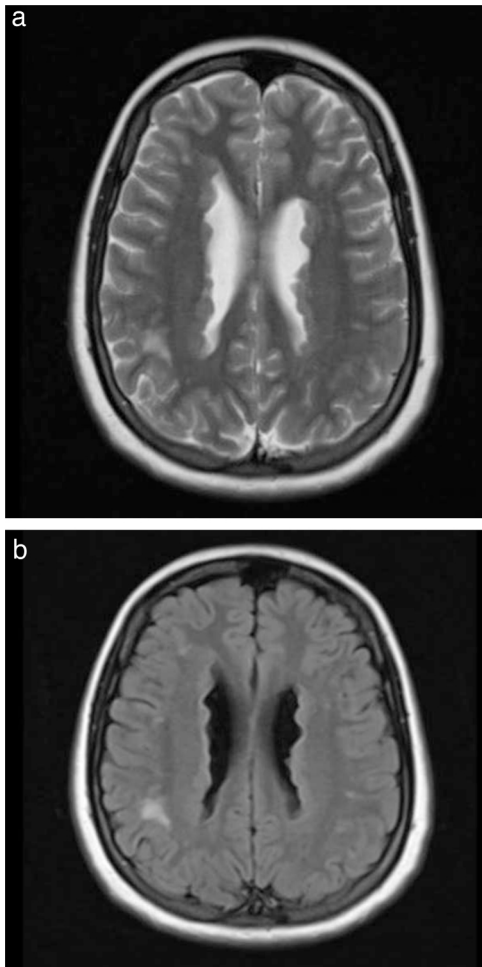


Figura 1 a) Corte axial potenciado en T2. b) Corte axial potenciado en T2-flair con evidencia de HNPV. (Imágenes pertenecientes a la paciente).

Respecto al manejo de estos pacientes, puede existir recomendación de tratamiento mediante cirugía resectiva cuando la crisis tiene un inicio focal específico y localizado, en caso de resistencia al tratamiento farmacológico y tras una evaluación pormenorizada¹².

Describimos el caso de una mujer de 22 años de edad, con antecedente de epilepsia desde los 15 años, sin etiología conocida. Recibía tratamiento con fenobarbital y carbamazepina a dosis óptimas sin control adecuado de crisis. En ese momento, cursaba con embarazo único de 11,2 semanas. Como antecedente familiar de importancia, la madre presentó crisis epilépticas durante la adolescencia, permaneciendo libre de crisis tras su primer embarazo.

Es llevada a Urgencias, por agudización de crisis epilépticas, fue estudiada encontrándose el electroencefalograma, las pruebas metabólicas y tóxicas o las infecciosas normales. Asimismo, le fue realizada una RM cerebral, en la cual se evidenció una irregularidad en el contorno de los ventrículos laterales, asociado a un aumento de intensidad de la señal a este nivel en las secuencias potenciadas en T2 (fig. 1a), indicativos de HNPV. Teniendo en cuenta el embarazo en el primer trimestre, se le suspendió fenobarbital e inició levitiracetam 500 mg por vía oral cada 12 h, con lo cual mejoró parcialmente la frecuencia de las crisis.

Se estudia familiares de primer grado con antecedentes de epilepsia, encontrándose HNPV en la madre de la

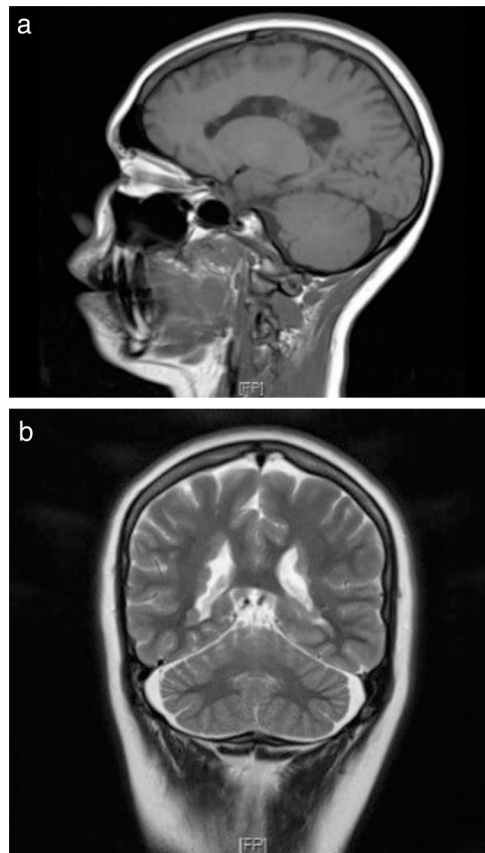


Figura 2 a) Corte sagital potenciado en T1 (imagen perteneciente a la hija). b) Corte coronal potenciado en T2 con evidencia de hipointensidad que genera irregularidad a nivel de bordes externos de ventrículos laterales por heterotopia nodular periventricular (HNPV) (imagen perteneciente a la madre).

paciente (fig. 1b). También se realizaron pruebas neuropsicológicas que fueron normales en las 2 pacientes adultas.

Además de esto se le realizó RM cerebral a su hija de 9 meses, encontrándose hallazgos compatibles con HNPV (fig. 2). Se le sugirió estudio genético y se detectó por secuenciación genética la presencia en hemigiosis de la variable probablemente patogénica c.7512_7528+8del25 en el gen de la FLNA; dicha variante afecta al sitio donador invariante de *splice*, lo que altera el procesamiento de ARNm y que aún no se encuentra descrita en las distintas bases de datos consultadas.

Ninguna de las pacientes presentó otro tipo de malformaciones en el sistema nervioso central ni en el cardiaco.

Se confirma diagnóstico por pruebas genéticas de esta infrecuente enfermedad llamada HNPV del fenotipo clásica bilateral como trastorno familiar, con un patrón de herencia cromosómica ligada al cromosoma X por mutación del gen de la FLNA con una variante probablemente patogénica que aún no está descrita en la literatura. Esto permite ampliar el conocimiento de la enfermedad y resultaría útil para realizar consejo genético.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Bibliografía

- Zianka F, Heath P, Bachman R, Cunningham B, Parulkar I, Shain C, et al. Phenotypic and imaging features of FLNA-negative patients with bilateral periventricular nodular heterotopia and epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2015;51:321–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.07.041>.
- Collaborative EPGP, Abou-Khalil B, Alldredge B, Bautista J, Berkovic S, Bluvstein J, et al. The epilepsy phenome/genome project. *Clin Trials.* 2013;10:568–86, <http://dx.doi.org/10.1177/1740774513484392>.
- Lange M, Kasper B, Bohring A, Rutsch F, Kluger G, Hoffjan S, et al. 47 patients with FLNA associated periventricular nodular heterotopia. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:134, <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-015-0331-9>.
- Dubeau F, Tampieri D, Lee N, Andermann E, Carpenter S, Leblanc R, et al. Periventricular and subcortical nodular heterotopia. A study of 33 patients. *Brain.* 1995;118:1273–87, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/118.5.1273> (Pt 5):.
- Liu J. molecular genetics of neuronal migration disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2011;11:171–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s11910-010-0176-5>.
- Parrini E, Ramazzotti A, Dobyns W, Mei D, Moro F, Veggiotti P, et al. Periventricular heterotopia. Phenotypic heterogeneity and correlation with Filamin A mutations. *Brain.* 2006;129:1892–906, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awl125>.
- Zhang Y, Brady M, Smith S. Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE Trans Med Imaging.* 2001;20:45–57, <http://dx.doi.org/10.1109/42.906424>.
- Battaglia G, Chiapparini L, Franceschetti S, Freri E, Tassi L, Bassanini S, et al. Periventricular nodular heterotopia: Classification, epileptic history, and genesis of epileptic discharges. *Epilepsia.* 2006;47:86–97, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00374.x>.
- Kasper BS, Kurzbuch K, Chang BS, Pauli E, Hamer HM, Winkler J, et al. Paternal inheritance of classic X-linked bilateral periventricular nodular heterotopia. *Am J Med Genet A.* 2013;161A:1323–8, <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.35917>.
- Pardoe H, Mandelstam S, Kucharsky R, Kucharsky Hiess R, Kuzniecky RI, Jackson GD, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; Epilepsy Phenome/Genome Project Investigators. Quantitative assessment of corpus callosum morphology in periventricular nodular heterotopia. *Epilepsia.* 2015;109:40–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2014.10.010>.
- Tassi L, Colombo N, Cossu M, Mai R, Francione S, Lo Russo G, et al. Electroclinical MRI and neuropathological study of 10 patients with nodular heterotopia, with surgical outcomes. *Brain.* 2005;128:321–37, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awh357> (Pt2):.
- Bourdillon P, Rheims S, Catenox H, Montavont A, Ostrowsky-Coste K, Isnard J, et al. Malformations of cortical development: New surgical advances. *Rev Neurol (Paris).* 2019;175:183–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2019.01.392>.

M. Angulo-Maldonado^{a,*}, O. Lara-Sarabia^b,
A. Cadena-Bonfanti^b y A. Ulloa-Piza^c

^a Servicio de Neurología y Medicina Interna, Universidad Simón Bolívar, Clínica de la Costa, Barranquilla, Atlántico, Colombia

^b Servicio de Neurología y Medicina Interna, Universidad Simón Bolívar, Clínica de la Costa, Barranquilla, Atlántico, Colombia

^c Servicio de Medicina Interna, Universidad Simón Bolívar, Clínica de la Costa, Barranquilla, Atlántico, Colombia

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: myriangulo@hotmail.com
(M. Angulo-Maldonado).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2021.05.002>
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/>).