

M. Baraldés-Rovira^a, M. Paul^a, Y. Gallego^a, M.I. Gil^b,
C. Vicandi^b, M. Vicente-Pascual^{a,c,*}

^a Department of Neurology, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, Spain

^b Institut de diagnòstic per la imatge, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, Spain

^c Department of Neurology, Hospital de Sant Pau i Santa Tecla, Xarxa Sanitària i Social de Santa Tecla, Tarragona, Spain

* Corresponding author.

E-mail address: mvpascual.1@gmail.com

(M. Vicente-Pascual).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2021.11.002>

0213-4853/ © 2021 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Confusión diagnóstica de lesiones desmielinizantes y diagnóstico incidental de una nueva mutación patogénica del gen *FLNA*



Diagnostic confusion of demyelinating lesions and incidental diagnosis of a new pathogenic mutation of the *FLNA* gene

Sr. Editor:

Con el aumento de la disponibilidad y calidad técnica de la resonancia magnética (RM), ha ido siendo posible avanzar hacia un diagnóstico más preciso y precoz de enfermedades desmielinizantes como la esclerosis múltiple (EM). Como contrapartida, también ha aumentado el número de hallazgos que pueden llevar a un diagnóstico erróneo de EM y, por tanto, a un tratamiento innecesario. Un estudio norteamericano multicéntrico¹ recogió pacientes diagnosticados erróneamente de EM y analizó las posibles causas. Exceptuando las enfermedades del espectro NMO, casi todos los diagnósticos finales (trastornos conversivos, migraña, fibromialgia, etc.) carecían, al igual que la EM, de un biomarcador específico. Hasta un 24% de los pacientes erróneamente diagnosticados lo fueron por un neurólogo especialista en EM, y hasta un 70% recibieron tratamientos modificadores de la enfermedad (en ocasiones con iatrogenia significativa) y mantuvieron el diagnóstico a lo largo de años. Uno de los factores más implicados en el error diagnóstico fue la sobreinterpretación de los hallazgos de RM, que pueden tener múltiples orígenes². Es por ello que los nuevos criterios de McDonald de 2017³ hacen hincapié en la importancia de la clínica, describiendo «red flags» y situaciones en las que prima ser cauteloso en la aplicación de los mismos (pacientes asintomáticos o con una clínica atípica), y recomiendan en estos casos ampliar estudios analíticos y radiológicos⁴.

Describimos el caso de una mujer de 19 años, migrañosa, sin más síntomas neurológicos previos o actuales, que fue derivada a nuestra unidad de EM por el hallazgo en la RM cerebral (realizada durante el estudio de la migraña) de lesiones de sustancia blanca subcorticales y periventriculares que podían apuntar en su contexto a una EM. La paciente tenía antecedentes de enfermedad de

Caroli incompleta (ectasia congénita de vía biliar intrahepática) y síndrome de Laubry-Pezzi (cardiopatía congénita consistente en comunicación interventricular alta e insuficiencia aórtica secundaria). La exploración neurológica era estrictamente normal y no presentaba episodios previos que sugirieran brotes. Se completó el estudio con una punción lumbar, cuyos resultados citobioquímicos e inmunológicos resultaron normales. Ante la duda diagnóstica, se recuperaron las imágenes radiológicas para una revisión detallada (fig. 1). Las lesiones subcorticales eran de aspecto inespecífico y se consideraron un hallazgo incidental en paciente con historia de cefalea⁵. En cuanto a las lesiones periventriculares, presentaban una menor hiperintensidad en secuencias potenciadas en T2 (isointensas con respecto a la corteza cerebral) y tenían una morfología nodular que protruía sobre los ventrículos laterales, sin captación de contraste. Fueron finalmente orientadas como una heterotopia cortical periventricular. La paciente no confirmó antecedentes familiares de interés. En la reexploración se objetivó hiperlaxitud articular e hipertelorismo.

Dadas las múltiples alteraciones congénitas de la paciente, se remitió al Servicio de Genética Clínica. Tras el adecuado asesoramiento genético, un primer estudio mediante array no mostró alteraciones destacables, por lo que se realizó un análisis del exoma clínico, donde se identificó una variante probablemente patogénica en el gen *FLNA* en heterocigosis, no descrita previamente en la literatura ni en las bases de datos poblacionales. Dicho gen codifica la proteína FLNA – filamina A–, que se une a la actina y a muchos otros ligandos con diversas funciones estructurales celulares⁶. La variante hallada consiste en una delección de 4 nucleótidos (c.6981.6984del) en el exón 42 de los 47 totales, que produce presumiblemente un cambio en la pauta de lectura y la aparición de un codón de parada prematuro (p.T2328Ffs*9). Se han descrito variantes patogénicas en el gen *FLNA* asociadas, entre otras, a displasias valvulares cardíacas⁷, heterotopia periventricular nodular⁸ y a síndromes del espectro fenotípico de la osteodisplasia otopalatodigital con características del síndrome de Ehlers-Danlos (hiperlaxitud cutánea e hiper movilidad articular)^{9,10}. Dado que la paciente presentaba dichas manifestaciones, esta variante no descrita fue considerada probablemente patogénica. Dicho gen se transmite siguiendo un patrón de herencia ligado al cromosoma X, por lo que actualmente la madre de la paciente se encuentra pendiente de estudio genético. Se realizó el

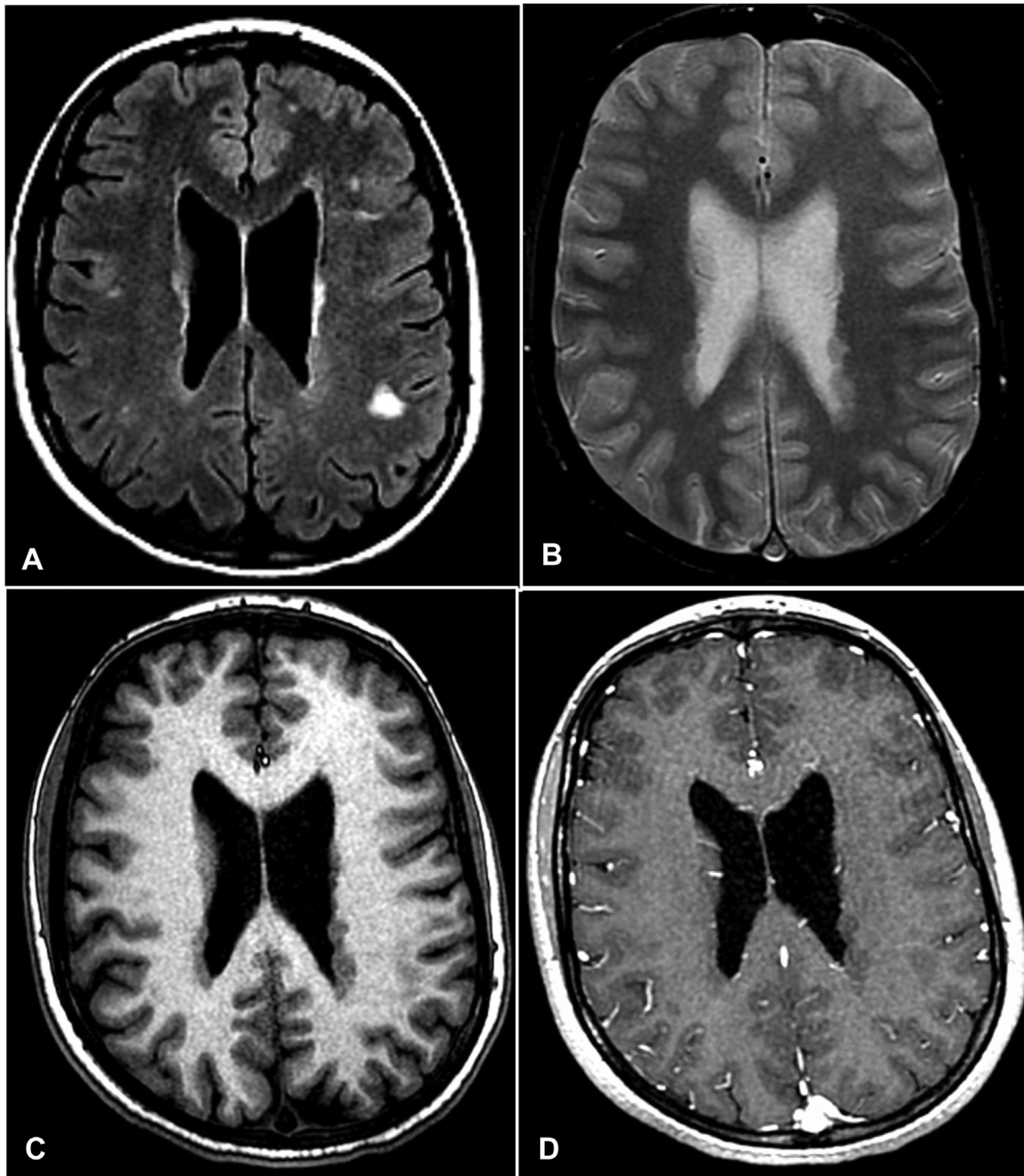


Figura 1 A. Secuencia FLAIR en la que se aprecian hiperintensidades subcorticales y algunas isointensas con la corteza cerebral, visibles también en la secuencia T2 de densidad protónica (B). C. En la secuencia potenciada en T1 se aprecia que las lesiones periventriculares se corresponden con imágenes nodulares isointensas con la corteza cerebral que no se realzan tras la administración de gadolinio (D). Las imágenes periventriculares son altamente indicativas de heterotopia cortical periventricular, mientras que las lesiones subcorticales hiperintensas en FLAIR tienen características inespecíficas y no son concluyentes para el diagnóstico de esclerosis múltiple.

asesoramiento genético postest incluyendo asesoramiento preconcepcional.

En resumen, presentamos un caso en el que unas lesiones incidentales en una RM cerebral que inicialmente se atribuyeron a un origen desmielinizante inflamatorio resultaron finalmente una heterotopia nodular periventricular, iniciándose así un estudio genético que permitió describir una nueva mutación patogénica en el gen *FLNA*. Esto es solo un ejemplo de la enorme importancia de la interpretación radiológica de las lesiones de sustancia blanca, así como de

su correcta valoración en el contexto clínico propio de cada paciente.

Bibliografía

1. Solomon AJ, Bourdette DN, Cross AH, Applebee A, Skidd PM, Howard DB, et al. The contemporary spectrum of multiple sclerosis misdiagnosis. *Neurology*. 2016;87:1393–9, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000003152>.

2. Medrano Martorell S, Cuadrado Blázquez M, García Figueredo D, González Ortiz S, Capellades Font J. Imágenes puntiformes hiperintensas en la sustancia blanca: una aproximación diagnóstica. *Radiología*. 2012;54:321–35, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rx.2011.09.015>.
 3. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17:162–73, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2).
 4. Solomon AJ. Diagnosis, differential diagnosis, and misdiagnosis of multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2019;25:611–35, <http://dx.doi.org/10.1212/CON.0000000000000728>.
 5. Honningsvåg LM, Håberg AK, Hagen K, Kvistad KA, Stovner LJ, Linde M. White matter hyperintensities and headache: A population-based imaging study (HUNT MRI). *Cephalalgia*. 2018;38:1927–39, <http://dx.doi.org/10.1177/0333102418764891>.
 6. Nakamura F, Stossel TP, Hartwig JH. The filamins: Organizers of cell structure and function. *Cell Adh Migr*. 2011;5:160–9, <http://dx.doi.org/10.4161/cam.5.2.14401>.
 7. Kyndt F, Gueffet JP, Probst V, Jaafar P, Legendre A, Le Bouffant F, et al. Mutations in the gene encoding filamin A as a cause for familial cardiac valvular dystrophy. *Circulation*. 2007;115:40–9, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.622621>.
 8. Fox JW, Lamperti ED, Ekşioğlu YZ, Hong SE, Feng Y, Graham DA, et al. Mutations in filamin 1 prevent migration of cerebral cortical neurons in human periventricular heterotopia. *Neuron*. 1998;21:1315–25, [http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80651-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80651-0).
 9. Ieda D, Hori I, Nakamura Y, Ohshita H, Negishi Y, Shinohara T, et al. A novel truncating mutation in FLNA causes periventricular nodular heterotopia, Ehlers-Danlos-like collagenopathy and macrothrombocytopenia. *Brain Dev*. 2018;40:489–92, <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2018.01.010>.
 10. Robertson SP, Twigg SRF, Sutherland-Smith AJ, Biancalana V, Gorlin RJ, Horn D, et al. Localized mutations in the gene encoding the cytoskeletal protein filamin A cause diverse malformations in humans. *Nat Genet*. 2003;33:487–91, <http://dx.doi.org/10.1038/ng1119>.
- G. Ezcurra Díaz^{a,*}, F. Nuñez Marin^b, I. Blanco Guillermo^c y C. Ramo-Tello^d
- ^a Servicio de Neurología, Departamento de Neurociencias, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España
- ^b IDI (Institut de Diagnòstic per la Imatge), Badalona, Barcelona, España
- ^c Servicio de Genética Clínica, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España
- ^d Unidad de EM-Neuroinmunología, Departamento de Neurociencias, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España
- * Autor para correspondencia.
Correo electrónico: gaezdi@gmail.com (G. Ezcurra Díaz).
- <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2021.11.008>
0213-4853/ © 2022 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/>).

'Wine Glass' sign following COVID-19 vaccination in a previously healthy adult



Signo del "vaso de vino" tras vacunación del COVID-19 en un adulto previamente sano

Dear Editor,

The 'wine glass' appearance refers to a characteristic sign wherein the coronal T2-weighted imaging (T2-WI) sequences show hyperintensities of the corticospinal tracts bilaterally.¹ This sign has been infrequently observed in motor neuron diseases,¹ and rarely in adult-onset leukodystrophies (especially in Krabbe disease),^{2,3} osmotic demyelination syndrome (ODS),⁴ celiac disease,⁵ Lyme neuroborreliosis,⁶ and human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) infection,⁷ among others. The 'wine glass' sign has not been described following receipt of any type of vaccine.

We herein report the first case of 'wine glass' pattern following COVISHIELD vaccination (ChAdOx1 nCoV-19; recombinant, replication-deficient chimpanzee adenovirus vector vaccine).

Case report

A 47-year-old previously healthy man from rural West Bengal (India) was brought to the emergency department with abrupt onset rapidly progressive stiffness of bilateral lower limbs and clumsiness of both upper limbs for the last five days. It was associated with slurring of speech, gait unsteadiness, and behavioral changes in the form of inappropriate laughter, crying spells and inappropriate intermittent anger outbursts. According to his family members, these symptoms started within five days of the second dose of COVID-19 vaccination (COVISHIELD). There was no cognitive impairment, dysphagia, nasal regurgitation, sensory, visual, or sphincter disturbance. He denied trauma or exposure to neurotoxins, radiation, or drug abuse/addiction. His family history was noncontributory. Neurological examination revealed normal mental status with emotional lability and brisk jaw jerk. There was spastic-ataxic dysarthria with a spastic tongue, without atrophy or fasciculations. Motor system examination showed bilateral symmetrical spasticity involving all four limbs. The muscle power was 4/5 in lower limbs and 5/5 in upper limbs. All deep tendon reflexes were exaggerated. Gait was spastic-ataxic and tests for several cerebellar functions were abnormal. There was no sensory or autonomic dysfunction.