



BECAS SENEP 2018

INMUNOFENOTIPAJE LINFOCITARIO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD NEUROLÓGICA INMUNOMEDIADA, USO COMO PREDICTOR DE DESARROLLO DE ENCEFALITIS AUTOINMUNE POST-HERPÉTICA Y PARA LA MONITORIZACIÓN AL TRATAMIENTO CON RITUXIMAB

Molina Anguita, Cristina¹; Deyà Martínez, Angela¹; Vlaga, Alexandru²; González Álvarez, Verónica³; Julià Palacios, Natalia³; Julià Palacios, Natalia³; Ruiz, Raquel⁴; Saiz, Albert⁵; Dalmau, Josep⁵; Alsina, Laia³; Armangué, Thaís³.

¹Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, España; ²Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España; ³Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat, España; ⁴Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, España; ⁵IDIBAPS-Hospital Clínic, Unidad CIBERER, Universitat de Barcelona, Barcelona, España.

Objetivos: 1) Caracterización inmunológica de poblaciones linfocitarias en LCR en enfermedades neuroinmunológicas (ENI) pediátricas, 2) pacientes con encefalitis herpética (HSE); y 3) monitorización de repoblación linfocitaria y efectos secundarios tras rituximab

Métodos: 1y2) Inmunofenotipaje en LCR mediante anticuerpos monoclonales marcados contra poblaciones linfocitarias T, B, NK, y recuento mediante BD-FACSCanto-II; de pacientes con HSE reclutados en estudio prospectivo multicéntrico (2018), comparación con niños con ENI de nuestro centro. 3) Inmunofenotipaje en sangre y determinación de gammaglobulinas cada 3 meses en niños tratados con rituximab en nuestro centro (2016-2019).

Resultados: 1,2) Analizamos LCR de 17 pacientes con HSE (13 a las 3 semanas del debut, 4 en otros momentos) y 9 niños con ENI. En pacientes con HSE se objetivó mayor porcentaje de linfocitos T(CD3). No objetivamos diferencias en poblaciones B en pacientes que desarrollaron anticuerpos frente los que no. 3) Monitorizamos 27 niños tratados con rituximab (16 ENI, 11 otras enfermedades). Repoblación >2%CD19 se objetivó: 1(7%) 3m, 8(50%) 6m, 3(18%) 9m, 3(18%) 12m, 1(7%) no repoblación a los 24m. CD27>0.05 permitió detectar repoblación inminente en 2. A los 12 meses tras rituximab, excluyendo pacientes retratados, 5/5(100%) con ENI y 0/9 con otras enfermedades permanecían con disgammaglobulinemia (p<0.001).

Conclusión: 1) Pacientes con HSE tienen mayor porcentaje de linfocitos T en LCR frente niños con otras ENI; 2) 8/16(50%) niños con ENI tratados con rituximab repoblaron antes o después de los 6 meses por lo que el tratamiento sistemático semestral puede suponer infra o supratratamiento; 3) Disgammaglobulinemia tras rituximab es frecuente y más común en ENI respecto otras enfermedades, mereciendo una especial monitorización.



SALUD ÓSEA EN PACIENTES NEUROLÓGICOS CON MOVILIDAD REDUCIDA

Martínez Del Val, Elena; Martínez Sobrino, Irene; García Cárdbaba, Luis Miguel; Camacho Salas, Ana; Nuñez Enamorado, Noemí; Simón Heras, Rogelio; Martínez López, María Del Mar.

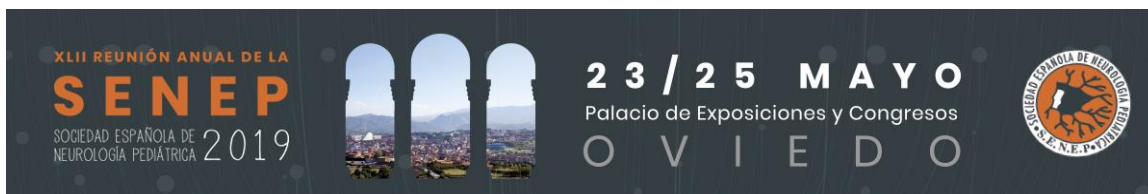
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Objetivos: estudio de la salud ósea en pacientes neurológicos con movilidad reducida.

Material y métodos: pacientes mayores de 6 años con enfermedad neurológica que condicione pérdida de deambulación o uso de corticoterapia crónica. Se realizó radiografía lateral toracolumbar y estudio del metabolismo óseo. En aquellos con osteoporosis evaluamos la densidad mineral ósea (DMO) y la tolerancia a la terapia con ácido zoledrónico.

Resultados: Se estudiaron 67 pacientes. 48 presentaban debilidad de origen central. En aquellos con debilidad periférica, 9 tenían distrofia muscular de Duchenne (DMD). Del total, 31 (46,2%) presentaron hipovitaminosis D: mediana 13 ng/ml (10-17,5). En 20 (29%) se detectaron fracturas vertebrales, con una incidencia del 67% en aquellos con DMD. La mediana de edad de aparición de fracturas es de 13 años en la DMD y de 8 años en la parálisis central. Los niveles de vitamina D en pacientes con osteoporosis fueron normales: mediana 24,5 ng/ml (15-30). La DMO fue de -3,2 DE en aquellos con osteoporosis, y -0,9 DE en sanos ($p=0,38$). La DMO previa al tratamiento con ácido zoledrónico fue de -3,6 DE; posterior al tratamiento -2 DE ($p=0,09$). La fiebre y la hipofosfatemia asintomática fueron los efectos adversos más frecuentes, y se limitaron a la primera infusión.

Conclusiones: existe una importante incidencia de osteoporosis en nuestra serie, sobre todo en aquellos con uso crónico de corticoides como la DMD. Niveles normales de vitamina D no previene de presentar fracturas. La terapia con ácido zoledrónico es bien tolerada y tiende a mejorar la DMO.



IMPACTO EN LAS HABILIDADES COGNITIVAS DE LOS RECIÉN NACIDOS MUY PREMATUROS DE EDAD PREESCOLAR TRAS EL ENTRENAMIENTO CON UNA NOVEDOSA PLATAFORMA VIRTUAL DE NEURORREHABILITACIÓN

Martínez Sobrino, Irene; Zamora Crespo, B.; Moreno Ramos, Z.; Torres Valdivieso, Mj.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

OBJETIVOS: evaluar la mejoría de las funciones atencionales en el grupo de intervención tras 3 meses de entrenamiento cognitivo con la plataforma web NeuronUP, en comparación con el grupo control. Conocer la incidencia de alteraciones en los diferentes dominios del neurodesarrollo, utilizando el cuestionario para padres Five to Fifteen (FTF).

MATERIAL Y MÉTODO: ensayo clínico controlado y aleatorizado. Se incluyeron todos los niños nacidos muy prematuros (<32 semanas o <1500 gramos) en edad preescolar seguidos en el Hospital 12 de Octubre. Los pacientes que presentaron alteración de las funciones atencionales, se distribuyeron en 2 grupos, grupo de intervención y grupo control.

RESULTADOS: 94 pacientes fueron evaluados con el cuestionario para padres FTF, encontrándose alteración en la atención y funciones ejecutivas en 38 pacientes (40.4%). Con el fin de confirmar dichas alteraciones, se llevó a cabo una evaluación neuropsicológica utilizando las siguientes pruebas: dígitos directos e indirectos (DD, DI), claves y búsqueda de símbolos (BS). Siguiendo el criterio de Frascati, 17 pacientes se consideraron sintomáticos y fueron aleatorizados en 2 grupos. Tras el periodo de entrenamiento del grupo de intervención, se realizó nueva valoración neuropsicológica en ambos grupos y de forma ciega, obteniendo los siguientes resultados, grupo de intervención VS grupo control: DD Z-score (-0.72 ± 0.43 VS -0.74 ± 0.54 , $p=0.95$), DI Z-score (-0.41 ± 1 VS -0.34 ± 0.92 , $p=0.92$), claves Z-score (-0.75 ± 0.5 VS -0.72 ± 1.1 , $p=0.94$), BS Z-score (-0.53 ± 0.51 VS -0.94 ± 0.43 , $p=0.09$), siendo el BS Z-score pre-entrenamiento (-0.96 ± 0.65 VS -0.95 ± 0.87 , $p=0.99$)

CONCLUSIONES: tras el periodo de entrenamiento cognitivo con NeuronUP, en el grupo de intervención se detecta una mejoría de la función atencional dividida respecto al grupo control, pero sin alcanzar la significación estadística.



IMPACTO NEUROLÓGICO EN LA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS CONGÉNITO (CMVc). IMPLICACIÓN PRONÓSTICA TRAS LA IMPLANTACIÓN DE UN CRIBADO NEONATAL

García Cárdbaba, Luis Miguel; Camacho Salas, Ana; Simón De Las Heras, Rogelio; Núñez Enamorado, Noemí; Martínez Del Val, Elena; Martínez Del Val, Elena; Martínez Sobrino, Irene; Moreno Mendieta, Marina; Blázquez Gamero, Daniel.

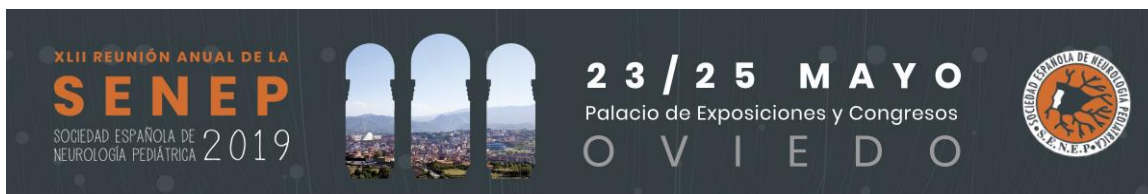
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

OBJETIVOS: Estudiar los factores riesgo asociados al desarrollo de secuelas neurológicas en los niños con infección por CMVc identificados mediante un programa de cribado neonatal y con un seguimiento evolutivo en consulta especializada.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, que incluyó a todos los recién nacidos con diagnóstico de CMVc durante un año (2017), detectados mediante un cribado neonatal universal realizado en un hospital terciario. Los casos positivos se siguieron en una consulta especializada al nacimiento, a los 6 y a los 12 meses, con la realización de somatometría, exploración física, RMN cerebral, potenciales evocados auditivos del tronco cerebral, fondo de ojo y escalas de evaluación neuropsicológica.

RESULTADOS: Se detectaron 15 neonatos con CMVc mediante el cribado neonatal, de los cuales, 8 se consideraron sintomáticos (53,3%) y, por tanto, recibieron tratamiento antivírico. Las alteraciones más frecuentemente encontradas fueron de neuroimagen (88,9%), analíticas (33,3%) y de la exploración física (22,2%). Solo se detectó un niño con datos de coriorretinitis y ninguno con afectación auditiva. En los 15 pacientes la evolución fue positiva, no evidenciándose factores de riesgo que se asociaran a desarrollo de secuelas a los 6 y ni a los 12 meses.

CONCLUSIÓN: El programa de cribado neonatal de CMVc permite identificar a todos los neonatos infectados y tratar de forma precoz a aquellos pacientes sintomáticos. El papel de la RMN ha resultado ser fundamental en la identificación de pacientes sintomáticos. La evolución ha sido positiva en comparación con otras series de la literatura, si bien se necesitarían estudios con más pacientes y más tiempo de seguimiento para la detección de secuelas a largo plazo.



UTILIDAD DEL DOPPLER TRANSCRANEAL EN LA EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO DE NIÑOS CON SÍNDROME DE STURGE-WEBER

Jiménez Legido, María; Bernardino Cuesta, Beatriz; Martínez De Azagra Garde, Amelia; Solís Muñiz, Inés; Pérez Rodríguez, Isabel; García Salido, Alberto; Ruiz-Falcó Rojas, María Luz.

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España.

INTRODUCCIÓN. El síndrome de Sturge-Weber (SSW) se caracteriza por malformación capilar facial, angiomatosis leptomenígea y alteración vascular intraocular. En su patogenia parece implicada una alteración hemodinámica en la malformación vascular, causando isquemia progresiva y atrofia. La ultrasonografía Doppler (USD) transcraneal podría ser útil para monitorizar el grado de afectación hemodinámica y su progresión.

OBJETIVO PRINCIPAL. Determinar si existe correlación entre grado de asimetría en parámetros de USD, afectación clínica y radiológica.

OBJETIVOS SECUNDARIOS. Evaluar cambios tras instauración de ácido acetilsalicílico (AAS), cirugía de epilepsia y episodios Stroke-like. Evaluar su utilidad para diagnosticar afectación leptomenígea en lactantes con malformación capilar facial (“posibles casos”).

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio prospectivo en casos pediátricos de SSW y “posibles casos”. Se realizó USD inicial y controles semestrales; y ante determinados cambios terapéuticos o clínicos. Se puntuó gravedad clínica y radiológica mediante escalas. Se realizó estudio descriptivo de variables de interés, y analítico de la correlación entre parámetros hemodinámicos y afectación radiológica y clínica en los momentos referidos.

RESULTADOS. Se estudiaron 16 pacientes, 14 casos y 2 “posibles casos”. Se objetivó correlación significativa entre asimetría interhemisférica inicial y puntuación en la escala radiológica, en la subescala clínica “frecuencia de crisis” y en la escala clínica inicial y al año. Se objetivó diferencia no significativa entre los que recibían AAS y los que no.

CONCLUSIONES. La USD podría detectar cambios hemodinámicos intracraneales en SSW. Podría existir correlación entre los datos obtenidos por USD y la gravedad clínica y radiológica. Serían necesarios estudios con un mayor volumen muestral.



CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y DETERMINACIÓN DE BIOMARCADORES EN LAS INTERFERONOPATÍAS TIPO 1

Sala-Coromina, Júlia¹; Felipe-Rucián, Ana¹; Del Toro, Mireia¹; Macaya, Alfons²; Baide-Mairena, Heidy³; Martí-Sanchez, Laura³; López-Laso, Eduardo⁴; Martí, Itxaso⁵; Marcé-Grau, Anna³; Crow, Yanick⁶; Pérez- Dueñas, Belén².

¹Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España; ²Hospital Universitari Vall d'Hebron; Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona, España; ³Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona, España; ⁴Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España; ⁵Hospital Universitario Donostia, San Sebastian, España; ⁶St Mary's Hospital, University of Manchester, Manchester, Reino Unido.

Objetivos: Identificar pacientes con síndrome de Aicardi Goutières (SAG) mediante análisis combinado de secuenciación exómica y biomarcadores de activación de la vía del interferón tipo 1 (INF1).

Metodología: Secuenciación masiva paralela (N=58), cuantificación INF1 por ELISA digital (n=10) y determinación de *interferon signature* por qPCR (n=18) en pacientes con neurodegeneración de ganglios basales y/o sospecha de SAG.

Resultados: Identificamos variantes patogénicas, dos noveles, en *RNASEH2B*, *ADAR* y *IFIH1* en 10 pacientes. Siete pacientes presentaron *interferon signature* (5) o elevación de INF1 en suero (2). Se identificó un falso negativo (*RNASEH2B*) y dos pacientes con elevación de interferon y defecto *SUCGL1* o exoma negativo. Cuatro pacientes (3 *ADAR*, 1 *RNASEH2B*) presentaron un cuadro agudo de regresión neurológica entre los 8 y 13 meses. El resto (4 *RNASEH2B* e *IFIH1*), un debut neonatal y curso insidioso.

La neuroimagen mostró necrosis estriatal bilateral (*ADAR*), hiperintensidad en la sustancia blanca (4), hipomielinización (1) y atrofia cortical progresiva (3) (*RNASEH2B*). El TAC craneal identificó calcificaciones en seis pacientes. Todos los casos evolucionaron hacia una tetraparesia con GMFCS IV-V.

Conclusiones: Hemos identificado una gran variabilidad de fenotipos clínicos y radiológicos asociados a SAG. La presencia de calcificaciones, leucoencefalopatía y necrosis estriatal bilateral son hallazgos neuroradiológicos sugestivos de SAG, aunque suponen solamente una parte de los casos. Por ello es importante la detección de biomarcadores en sangre (elevación INF1/presencia de *interferon signature*) para apoyar el diagnóstico. Son necesarios más estudios para establecer su papel como marcador de actividad inflamatoria en la enfermedad y determinar su valor pronóstico.