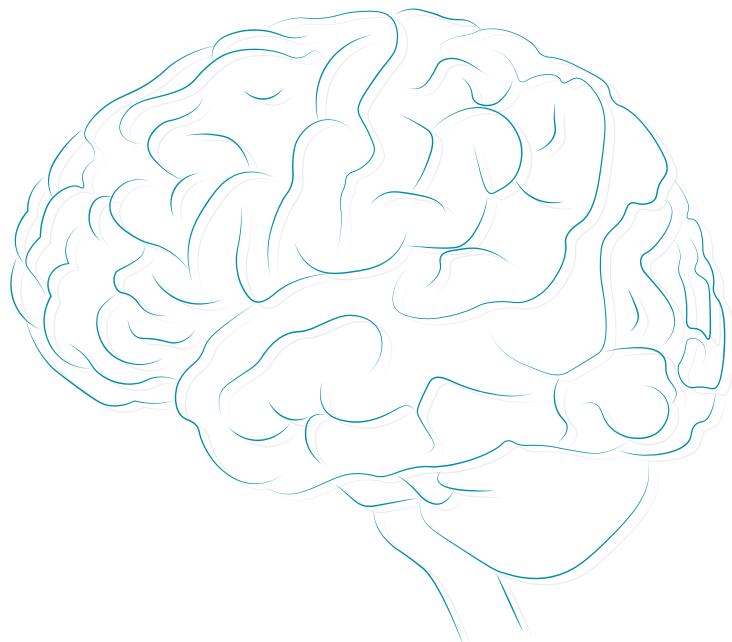


APRENDIZAJE BASADO EN PROBLEMAS. CASOS CLÍNICOS EN NEUROLOGÍA

**SELECCIÓN DEL SEGUNDO CONCURSO
DE CASOS CLÍNICOS DE LA AMN 2021**



APRENDIZAJE BASADO EN PROBLEMAS. CASOS CLÍNICOS EN NEUROLOGÍA

**SELECCIÓN DEL SEGUNDO CONCURSO
DE CASOS CLÍNICOS DE LA AMN 2019**



Editores

Dra. Araceli Alonso Cánovas
Dr. Joaquín Carneado-Ruiz
Dra. Lucía Galán Dávila.
Dra. Marta Guillán Rodríguez
Dr. Ángel Martín Montes
Dr. David A. Pérez Martínez
Dra. María Rabasa Pérez

ISBN: 978-84-09-31018-0

Introducción General

Dr. David A. Pérez Martínez

Derechos Reservados.

Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada o transmitida en manera alguna ni por ningún medio, ya sea eléctrico, químico, mecánico, óptico, de grabación o de fotocopia, sin permiso previo del editor.

Resolución premios



PREMIADO

Pablo Rábano Suárez y Cols.

Hospital Universitario 12 de octubre, Madrid.

**NEUROINMUNOLOGÍA Y NEURODEGENERACIÓN:
COREA-DEMENCIA POR ANTI-IGLON5**

ACCESIT

Manuel García Ruiz y Cols.

Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

**SÍNDROME DE COLA DE CABALLO AGUDO DE CAUSA NO QUIRÚRGICA:
EL PRONÓSTICO SIGUE SIENDO TIEMPO-DEPENDIENTE.**

Rafael Jenaro Martínez Marín y Cols.

Hospital Universitario La Paz, Madrid.

EPILEPSIA ASOCIADA A SÍNDROME DE COATS PLUS

Iñigo de Lorenzo Martínez de Ubago y Cols.

Hospital Universitario La Paz, Madrid.

**LAS MIL CARAS DE UNA ANTIGUA CONOCIDA:
TUBERCULOSIS DEL SNC.**



La Asociación Madrileña de Neurología tiene como objetivo fundamental proporcionar los medios para la actualización y formación de sus socios. La Neurología es un área compleja y en constante actualización, por lo que es una tarea ardua mantener el nivel que nuestros pacientes y la marcha de la ciencia nos exige. Creemos que iniciativas como la propuesta en esta segunda edición de casos clínicos puede servir de herramienta didáctica para todos nosotros.

La formación basada en casos es una estrategia que engloba la actualización de conocimientos con su aplicación práctica en un entorno clínico. Por esta razón, presentar una iniciativa como la de este libro siempre es un excelente instrumento para toda la comunidad neurólogica. Por otro lado, en el entorno en el que nos movemos es una necesidad el desarrollo curricular de nuestros médicos residentes. La creación de un libro electrónico permite agregar al currículum los aportes como capítulo de libro.

No quiero dejar pasar la oportunidad para subrayar la situación en la que se ha desarrollado la creación de este libro, y no es otra que la pandemia por COVID-19 que ha asolado el mundo entero y a nuestro país en particular. Todo el sistema sanitario de la Comunidad de Madrid se trasformó de la noche a la mañana en un sistema orientado a tratar una patología determinada. Sin embargo, los neurólogos tuvimos la obligación de mantener la atención neurológica en situaciones muy complejas, preservando la asistencia a las patologías urgentes y graves a pesar de las adversidades. Solo se desarrolla la excelencia profesional en situaciones complicadas como las sufridas en este último año. Esta experiencia nos acompañará durante todas nuestras vidas y marcará un antes y un después. Por todo ello, es un hito que nuestra comunidad haya presentado este trabajo colaborativo con excelentes muestras de profesionalidad y conocimiento.

Finalmente, este libro está dedicado a todos los que han estado trabajando durante la pandemia atendiendo pacientes con COVID-19, en plantas de neurología, en urgencias o en consultas improvisadas presenciales o telefónicas. Nosotros no olvidaremos el esfuerzo realizado y esperemos que la sociedad tampoco.

Dr. David A. Pérez Martínez.
Presidente de la Asociación Madrileña de Neurología.

NEUROLOGÍA GENERAL

Introducción. Ángel Martín Montes

01 Tormenta tiroidea: de la encefalopatía de hashimoto a lo facticio. Ana Baltasar Corral	16
02 Presentación de un caso atípico de mononeuropatía craneal múltiple: de la orbitopatía tiroidea a la enfermedad de vogt-koyanagi-harada. Borja Cabal Paz	20
03 Neurología "al diente": de la caries al empiema subdural . Borja Cabal Paz	24
04 Inestabilidad de causa no habitual. Cristina Cordero Sánchez	28
05 Las mil caras de una antigua conocida: tuberculosis del SNC. Iñigo De Lorenzo Martínez de Ubago.....	32
06 Encefalitis autoinmune versus enfermedad priónica: un reto diagnóstico. Iñigo Esain González	36
07 Un tóxico desconocido puede resolver un caso clínico inusitado. Moisés Fernández García	40
08 Coma y fiebre en un paciente proveniente de Nigeria: más allá de la infección Patricia Garay Albízuri	44
09 Síndrome de cola de caballo agudo de causa no quirúrgica: el pronóstico sigue siendo tiempo-dependiente. Manuel García Ruiz	48
10 Piensa en la dismetría del pensamiento. Jorge Gómez Corral	52
11 Edemas en miembros inferiores por acúmulo de cobre: diagnóstico tardío de enfermedad de wilson Alicia González Martínez	56
12 Lesiones hemorrágicas cerebrales de etiología inhabitual. Guillermo González Ortega	60
13 Varón de 66 años con monoparesia proximal aguda, aproximación diagnóstica a la topografía lesiva María Isabel Laespada García	64
14 Encefalitis parece, glioblastoma es Paloma Martín Jiménez	68
15 Palinopsia en el síndrome de nieve visual: descripción de caso clínico. Rafael Jenaro Martínez Marín	72
16 Cuando la piedra no deja ver el bosque. Lucia Maure Blesa	76

17 Meningoencefalitis con hipoglucorraquia por reactivación de virus de epstein barr en un adulto inmunocompetente. Luca Palliotti	80
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

18 Status epiléptico en un vuelo comercial: la clave está en el tórax. Paloma Parra Díaz	84
19 Hiposmia e hipogeusia como síntomas de debut de encefalitis asociada a anticuerpos anti-ma2: a propósito de un caso. Ángela Rodríguez López	88
20 Caso clínico: duane y bell, una mirada extraña. Eduardo San Pedro Murillo	92
21 Meningitis recurrente a lo largo de una década como forma de presentación de la enfermedad de behcet. Miguel Jesús Sánchez Boyero	96
22 El lado oscuro del síncope. Sergio Secades García	100
23 Síndrome de susac. Construyendo la tríada.. Erik Sturla Stiauren Fernández	104

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

Introducción. Joaquín Carneado

24 Hiperhomocistinemia severa como causa tratable de infartos múltiples del adulto. Belén Baena Álvarez	110
25 Trombosis venosa cerebral recurrente: cuando la anticoagulación no es suficiente. Juan Luis Chico García	114
26 Realización de fibrinolisis intravenosa en paciente con ictus grave, en coma, basados en el mismatch dwi/flair. Alejandro Durán Lozano	118
27 Foramen oval permeable de alto riesgo por encima de los 70 años Silvia Enriquez Calzada	122
28 ¿Es demasiado tarde para tratar un ictus isquémico? Ana Fernández Revuelta	126
29 Trombectomía mecánica en pacientes de edad avanzada: tratar a una paciente de 103 años, prejuicios y realidades. Bruno García Fleitas	130
30 Vasculitis del sistema nervioso central secundaria a inhibidores del punto de control inmunitario: caso clínico asociado a tratamiento con nivolumab. Mario Hernández Holgado	134

31 Fístula carótido-cavernosa directa como código ictus: ¡ojo con las apariencias!	Carlos Hervás Testal	138
32 Endocarditis mural: una causa inusual de infartos cerebrales.	Ana Llanes Ferrer	142
33 Infarto cerebral cardioembólico por trombosis en cuerpo extraño auricular: una fuente embólica infrecuente.	Guillermo Martín Ávila	146
34 Hemorragia cerebral y edema agudo de pulmón: cuando el diagnóstico etiológico marca la diferencia.	Javier Amós Membrilla López	150
35 Embolismo aéreo cerebral: una causa infrecuente de ictus.	Michael Armando Palacios Mendoza	154
36 Cierre percutáneo de foramen oval permeable en ictus isquémico: una complicación inesperada.	Fernando Rodríguez Jorge	158
37 Ictus de origen casi desconocido.	Alberto Rodríguez López	162
38 Caso clínico: una trombectomía diagnóstica.	Eduardo San Pedro Murillo	166
39 Miocardiopatía no compactada como fuente cardioembólica en ictus isquémico.	Alberto Velayos Galán	170
TRASTORNO DEL MOVIMIENTO		
Introducción. Araceli Alonso Cánovas		
40 Enfermedad de wilson y parkinson: más allá del metabolismo del cobre.	Belen Baena Álvarez	176
41 El extraño caso del parkinson reversible.	Álvaro Beltrán Corbellini	180
42 Una causa infrecuente de temblor rúbrico: toxoplasmosis cerebral adquirida.	Carlos Cátedra Caramé	184
43 Neuroinmunología y neurodegeneración: corea-demencia por ANTI-IGLON5.	Pablo Rábano Suárez	188

DEMENCIA

Introducción. Ángel Martín Montes

44 Apraxia de vestido como síntoma guía para un diagnóstico inhabitual en la era COVID-19.	Iñigo De Lorenzo Martínez De Ubago	194
45 A contrarreloj... un caso de demencia rápidamente progresiva.	Silvina Espada Rubio	198
46 Varón de 65 años con agrafia y discalculia de inicio subagudo.	Paloma Martín Jiménez	202

CEFALEAS

Introducción. Araceli Alonso Cánovas

47 Cefalea y disminución progresiva de agudeza visual en una mujer de 45 años.	Mariana Isabel Muñoz García	208
48 Gamma knife en la neuralgia del trigémino. Un tratamiento novedoso para una enfermedad clásica.	Lucía Sánchez Casado	212

ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES

Introducción. María Rabasa Pérez

49 Desafiando la navaja de ockham: cómo ir un paso más allá.	Juan Luis Chico García	218
50 Un caso de cadasil atípico, un reto diagnóstico.	Carmen González Ávila	222
51 Neuropatía óptica bilateral secundaria a lúes con anticuerpos antifosfolípido positivos. Seguimiento con eco-doppler orbitario.	ALaura González Martín	226
52 Encefalitis postvacunal: presentación atípica con afectación bulbar y trigeminal.	Leonardo Portocarrero Sánchez	230
53 Mielitis cervical como debut de posible neurosarcoidosis.	Fernando Rodríguez Jorge	234
54 Degeneración combinada subaguda. Cuando a pesar de todo, sí es lo que parece.	Sergio Secades García	238

ENFERMEDAD NEUROMUSCULAR

Introducción. Lucía Galán Dávila

- 55 Síndrome de cabeza caída como forma de presentación de miastenia autoinmune anti-musk
María Luisa Almarcha Menargues 244
- 56 Presentación inhabitual de un síndrome de guillain-barré.
María Luisa Almarcha Menargues 248
- 57 Paciente con "contracturas musculares" progresivas.
La importancia del ojo clínico
Estefanía Cantador Pavón 252
- 58 ¿Existe la ELA plus? ¿Y la ELA paraneoplásica?
Estefanía Cantador Pavón 256
- 59 Enfermedad de neurona motora e infección por HTLV-1:
causa o coincidencia.
Michael Armando Palacios Mendoza 260
- 60 Miopatía con vacuolas y polineuropatía.
Alberto Rodríguez López 264
- 61 Síndrome de la "triple m" en un paciente con cáncer de próstata.
Antonio Sanchez Soblechero 268
- 62 Un susto para el traumatólogo, un reto para el neurólogo,
un alivio para la paciente.
David Seoane Fernández 272

CRISIS EPILÉPTICAS. EPILEPSIA

Introducción. María Rabasa Pérez

- 63 Epilepsia asociada a síndrome de coats plus.
Rafael Jenaro Martínez Marín 278
- 64 Crisis focales tónicas-distónicas con fenómeno de 'mano alien'
asociadas a un cavernoma del cuerpo calloso.
Mariana Isabel Muñoz García 282
- 65 Status epiléptico super-refractario en paciente trasplantado.
Gabriel Torres Iglesias 286

NEUROCOVID

Introducción. Marta Guillán Rodríguez

- 66 Síndrome medular anterior en paciente covid positivo.
Silvia Enriquez Calzada 292
- 67 Ictus isquémico en el seno de infección por sars-cov-2:
papel del tratamiento anticoagulante.
Guillermo González Ortega 296
- 68 Infección por sars-cov-2:
nuevo despertar de la enfermedad de parkinson.
Estefania Pulido Martinez 300
- 69 El cielo estrellado:
microangiopatía trombótica inducida por covid-19.
Raquel Sainz Amo 304

NEUROLOGÍA GENERAL



La Neurología es una de las especialidades médicas que más desarrollo ha experimentado en los últimos años. Al igual que ha ocurrido en otras especialidades médicas, el aumento del conocimiento en torno a la Neurología ha llevado a la formación de subespecialidades en las que la mayoría de neurólogos aumentan su formación como expertos durante los últimos años de residencia y a lo largo de su desarrollo profesional.

Pese al desarrollo de estas áreas de conocimiento, la semiología y la exploración neurológica continúan siendo elementos transversales a la especialidad. Aunque la esencia del diagnóstico clínico en Neurología continúa siendo el análisis de los síntomas y signos del paciente, la semiología ha sido ampliamente complementada en los últimos años por la irrupción de pruebas complementarias que nos permiten explorar con precisión la anatomía y fisiología del sistema nervioso.

Estas técnicas han permitido sin duda aumentar el conocimiento sobre las enfermedades neurológicas, aunque la descripción de casos clínicos singulares e innovadores continúa siendo fundamental en el avance científico. La expresión clínica de las enfermedades neurológicas es muy heterogénea, por lo que la comunicación de estos casos clínicos puede mejorar no sólo los conocimientos teóricos sobre los mismos si no también el manejo y tratamiento de nuestros pacientes.

La irrupción de la pandemia por COVID-19 ha supuesto un cambio significativo en el desarrollo de la actividad asistencial de la mayoría de servicios de Neurología. Pese a ello, la producción científica y el desarrollo profesional de los residentes de la Comunidad de Madrid ha continuado y, buena muestra de ello son los casos clínicos publicados en este libro y, particularmente, los que se presentan en la sección de Neurología general.

Dr. Ángel Martín Montes.
Vocal de la Junta Directiva de la AMN

INTRODUCCIÓN

TORMENTA TIROIDEA: DE LA ENCEFALOPATÍA DE HASHIMOTO A LO FACTICIO

Autores: Ana Baltasar Corral;
Carlos Gómez-Escaloniella Escobar.
Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

El estado eutiroideo es fundamental para el correcto desarrollo y funcionamiento de múltiples aparatos y sistemas, incluido el sistema nervioso central y periférico. La sintomatología de la disfunción tiroidea puede deberse a los efectos hormonales o patología inmune asociada. Presentamos un caso de encefalopatía con datos de focalidad junto con fracaso multiorgánico causado por una disfunción tiroidea de etiología inhabitual.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Mujer de 52 años, hipertensa, que consulta por cuadro de alteración conductual y astenia de dos semanas de evolución. Acude a otro hospital en el que se evidencia alteración en la emisión del lenguaje y se activa Código ictus. Tras normalidad de pruebas (angioCT y RM), con recuperación de la clínica focal, la paciente solicita alta voluntaria.

Días después acude nuevamente a urgencias acompañada por su familia por persistencia de los síntomas, ingresando en Neurología. Al día siguiente, de manera fulminante, presenta una insuficiencia cardíaca grave, hepática y renal con deterioro del nivel de conciencia, precisando ingreso en UCI con sedación y ventilación invasiva, por lo que es trasladada a nuestro hospital.

Exploración

Exploración sistémica: regular estado general, taquicardia sostenida a 150 lpm. Hipertermia. Tiroides elástico, sin nodularidad. No exoftalmos. Livideces en extremidades inferiores.

Exploración neurológica (en hospital de origen, previo a intubación): consciente, desorientada, inata, agitación psicomotriz. Lenguaje hipofluente, con bloqueos y parafasias. Obedece orden simple axial, nomina 1/5, no repite. Pares craneales normales. No déficit motor o sensitivo. RCPED, FI, REMS ++/+++ simétricos. Coordinación normal. No mioclonías.

Pruebas complementarias

- CT craneal y angioCT TSA:** No datos de isquemia o hemorragia aguda. No existe oclusión arterial.
- ECG:** taquicardia sinusal a 170 lpm. QRS estrecho, no alteraciones de la repolarización.
- ETT:** disfunción severa del ventrículo izquierdo con hipocinesia global por pobre engrosamiento endocárdico.
- Analítica inicial:** Hb: 11.7 g/dL Leucocitos: 12.6 10³/uL Plaquetas: 97.0 10³/uL INR: 2.1 Cr: 1.09 mg/dL (FG: 58.5 mL/min) LDH: 10234 U/L CK: 2207 U/L TnI: 17.40 ng/mL (<0.05) ALT: 3247 U/L (<44) AST: 4954 U/L FA: 71 U/L BiT: 1.8 mg/dL Ionograma normal PCR 2,93 ng/mL (<0,29)

- Hormonas tiroideas, 1^a determinación:** TSH 0,01 uIU/mL (0,38-5,33) T3 Libre >30 pg/mL (2,5-3,9) T4 libre >60 pg/mL (5,8-16,4)
- Punción lumbar:** Presión de apertura: 20 cmH20, Celularidad: 0 hematíes, 0 leucocitos, Proteínas 30 mg/dL, Glucorraquia: 76 mg/dL
- Microbiología de LCR (incluida PCR virus neurotropos):** Negativo
- EEG (tras ingreso en UCI; figura 1):** descargas generalizadas periódicas con morfología trifásica 1.5-2Hz de morfología irregular y mayor amplitud en región frontocentral.
- Autoinmunidad:** Onconeuronales negativos. ANA, ANCA y antifosfolípidos negativos.
- Autoinmunidad tiroidea (1^a determinación):** Antitiroglobulina (TG) 159 UI/mL (0,1-100), Ac antiperoxidasa tiroidea (TPO) 49 UI/mL (0-50), Ac antirreceptor TSH negativos.
- Autoinmunidad tiroidea (2^a det.):** Ac antiTG 43,9 UI/mL (0-150), Ac antiTPO 31,4 UI/mL (0-150)
- RM cerebral:** Lesión inespecífica en sustancia blanca frontal izquierda. Angioma venoso parietal derecho.
- Ecografía tiroidea:** Tiroides de tamaño y morfología normal, con nódulos de aspecto benigno.

Diagnóstico

Tormenta tiroidea con clínica de debut de encefalopatía con focalidad hemisférica izquierda seguida de fracaso multiorgánico, secundaria a la ingesta crónica subrepticia de levotiroxina.

Evolución

La paciente ingresa en UCI por necesidad de ventilación mecánica y soporte vasoactivo. Se inicia tratamiento con aciclovir e inmunoglobulinas IV con el objetivo de tratar encefalitis virales y autoinmunes, suspendiéndose el aciclovir tras la negatividad de la PCR en el LCR. Tras la determinación analítica con datos de hipertiroidismo severo, se considera la posibilidad de una encefalopatía de Hashimoto. Ante la situación de gravedad, en espera de la autoinmunidad tiroidea, se administran 5 pulsos de 1gr/día de Metilprednisolona, con pauta posterior de 2mg/kg/día durante 10 días y descenso paulatino. Se inicia tiamazol y solución de Lugol para el control del hipertiroidismo, añadiendo betabloqueantes tras mejoría de la insuficiencia cardiaca aguda. Durante los siguientes días presenta recuperación progresiva hasta conseguir extubación a las tres semanas del ingreso, con normalización del perfil hormonal tiroideo.

El perfil autoinmune no muestra datos relevantes salvo discreta elevación de los Ac antiTG, que no se confirma en siguientes determinaciones. Se realiza ecografía tiroidea para descartar bocio multinodular y otras causas estructurales de hipertiroidismo. Ya en planta, la paciente admite toma crónica de fórmula magistral de levotiroxina, que le administra a su hija hipotiroidea, sin intención de pérdida de peso, si no por sus cualidades organolépticas.

Neurológicamente, la paciente evoluciona favorablemente, destacando cuadro compatible con polineuropatía del paciente crítico, exacerbada por toma de esteroides, que hace necesario su traslado a centro de rehabilitación



Figura 1. Descargas generalizadas periódicas (GPDs) con morfología trifásica.

DISCUSIÓN

tras el alta hospitalaria. Seis meses después, la paciente es autónoma y ha sido posible suspender la corticoterapia, manteniendo dosis bajas de tiamazol.

La disfunción tiroidea es causante de múltiples cuadros clínicos neurológicos, destacando entre ellos la encefalopatía, siendo el máximo exponente el coma mixedematoso. En nuestro caso, llama la atención la clínica deficitaria al inicio, que hizo descartar la etiología vascular y que tras el resultado del perfil hormonal se sospechara una encefalopatía distiroidea en el seno de una afectación multiorgánica.

El cuadro clínico descrito planteó el diagnóstico de encefalopatía de Hashimoto (EH), encefalopatía de origen inmune apoyada en la presencia de títulos altos de anticuerpos antitiroideos y respuesta a la terapia corticoidea¹. El perfil epidemiológico es similar a nuestra paciente, mujer de 45-55 años, en ocasiones con historial previo de enfermedades autoinmunes. Clínicamente, el síndrome más frecuente es la encefalopatía, caracterizada por disfunción cognitiva, (80-100%); alteración de conducta, alteración memoria, lenguaje...), crisis epilépticas (60-70%) y episodios stroke-like (25-30%)¹. En estos pacientes lo más habitual es la normalidad de la función tiroidea o hipotiroidismo subclínico (60%), pero hasta en un 10% podemos encontrar hipertiroidismo.

Para el diagnóstico es fundamental la presencia de anticuerpos antitiroideos a títulos altos (generalmente >200 UI/mL), en especial los antiTPO y antiTG, siendo los primeros los más característicos. Sin embargo, pueden estar presentes en hasta un 10% de la población general. En los últimos años se han comenzado a determinar los anticuerpos frente al extremo N-terminal de la alfa-enolasa (NAE), que presentan una alta especificidad en EH. El resto de exploraciones complementarias, como EEG, RM y estudio de LCR, pueden aportar datos inespecíficos, siendo útiles en la exclusión de otras causas potenciales².

El tratamiento de la EH se basa en corticoterapia, con dosis mínimas 1-2 mg/kg/peso, aunque varios autores, según la gravedad, abogan por la administración de pulsos de metilprednisolona y posterior dosis de mantenimiento. La mejoría suele aparecer a las 4-6 semanas, destacando como tratamientos de segunda línea la plasmaféresis y/o inmunoglobulinas IV. En nuestra paciente, este diagnóstico se descartó ante la negatividad de los anticuerpos y la existencia de otra causa.

El diagnóstico de la tirotoxicosis o su máximo exponente, la tormenta tiroidea, no resulta complicado en pacientes con diagnóstico previo de enfermedad de Graves, puesto que generalmente es una exacerbación de los síntomas de hipertiroidismo. Sin embargo, nuestra paciente carecía de dicho antecedente, planteando el diagnóstico diferencial entre las causas más frecuentes de hipertiroidismo (Graves, bocio multinodular...) y la tirotoxicosis facticia³. Nos basaremos en estígmas cutáneos, presencia de oftalmopatía, ecografía tiroidea y autoinmunidad (destacable Ac antirreceptor TSH) o en el caso de la facticia, como termina nuestro caso, en el reconocimiento por parte del paciente de la toma exógena de tiroxina.

El diagnóstico de la tormenta tiroidea se basa en criterios clínicos de gravedad y analítica de hipertiroidismo, con TSH indetectable, T3L y T4L elevada. Los síntomas típicos son los cardiológicos, pudiendo evolucionar a fracaso multiorgánico, incluyendo en fases tardías síntomas neurológicos, como agitación, síndrome confusional, psicosis o coma³. Destaca en nuestro caso que la consulta inicial fue por síntomas neurológicos focales.

El tratamiento incluye la disminución de la síntesis y circulación hormonal (tiamazol, Lugol), medidas de soporte (inotropos, betabloqueantes, control de la hipertermia...) y finalmente administración de corticoides, bien en pulsos o bien a dosis altas. Estos se administran con varios fines, entre los que se encuentran reducir la conversión de la T4L a T3L, tratar la insuficiencia adrenal relativa consecuencia del hipermetabolismo y contribuir a la estabilidad vasomotora^{3,4}. En las etiologías inmunes, se cree que además contribuyen a la reducción del estado inflamatorio que perpetua el daño cardiaco⁴. En nuestro caso, dicho tratamiento fue iniciado ante la sospecha de EH y mantenido en consenso con Endocrinología con los fines expuestos hasta el alta de la paciente.

CONCLUSIÓN

La normofunción tiroidea es esencial para el adecuado desarrollo y funcionamiento del sistema nervioso. Resulta imprescindible su determinación, así como del perfil autoinmune tiroideo en pacientes con síntomas neurológicos no explicados, en especial encefalopatía o deterioro cognitivo rápidamente progresivo. Conviene reconocer la EH por su asociación con dicho cuadro clínico, junto con presencia de niveles altos de anticuerpos antitiroideos (antiTPO, antiTG) y con respuesta a la corticoterapia. Por último, este caso es un excelente ejemplo de la necesidad de interrogar a los pacientes acerca de su tratamiento habitual, incluidos suplementos alimenticios y toma esporádica de medicación, por las implicaciones diagnósticas que puede acarrear.

Bibliografía seleccionada

1. Mocellin R, Walterfang M, Velakoulis D. Hashimoto's encephalopathy. Epidemiology, Pathogenesis and management. CNS Drugs 2007; 21 (10): 799-811.
2. Zhou, J. Y., Xu, B., Lopes, J., Blamoun, J. and Li, L. (2016), Hashimoto encephalopathy: literature review. Acta Neurologica Scandinavica, 00: 1–6. doi: 10.1111/ane.12618
3. Ylli D, Klubo-Gwiezdinska J, Wartofsky L. Thyroid emergencies. Pol Arch Intern Med. 2019; 129 (7-8): 526–534. doi:10.20452/pamw.14876
4. Andrade Luz I, Pereira T, Catorze N. Thyroid storm: a case of haemodynamic failure promptly reversed by aggressive medical therapy with antithyroid agents and steroid pulse BMJ Case Rep 2018;11:e226669. doi:10.1136/bcr-2018- 22666



INTRODUCCIÓN

PRESENTACIÓN DE UN CASO ATÍPICO DE MONONEUROPATÍA CRANEAL MÚLTIPLE: DE LA ORBITOPATÍA TIROIDEA A LA ENFERMEDAD DE VOGT-KOYANAGI-HARADA

Autores: **Borja Cabal Paz.**

Coautores: **Silvia Enríquez Calzada.**

Supervisor: **Julia Sabin Muñoz.**

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid.

La enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada, inicialmente descrita como un síndrome uveomeningoencefálico, es una entidad autoinmune sistémica cuyo hallazgo más característico es la aparición de uveítis posterior bilateral. Puede asociarse además a un amplio espectro clínico de manifestaciones auditivas, cutáneas y neurológicas. La presencia de estas últimas, integradas en el contexto adecuado, debe alertar al neurólogo ante la posibilidad de esta patología y la necesidad de instaurar el tratamiento con corticoides lo antes posible.

Anamnesis

Mujer de 71 años con antecedente de enfermedad de Graves tratada 9 años antes con radioyodo, en tratamiento sustitutivo con levo-tiroxina. Acude a Urgencias por cuadro de instauración aguda de diplopía binocular horizontal fija con componente oblicuo fluctuante, más expresiva en visión lejana, levo y supraversión de la mirada. No fluctuación de los síntomas. No traumatismo previo. Desde tres semanas antes, dolor retroocular y leve ptosis palpebral bilateral, así como tinnitus en oído derecho. Paralelamente, cefalea occipital episódica de semanas de evolución que no empeora con cambios posturales ni asocia datos de alarma. Niega otra focalidad neurológica. Tampoco infecciones recientes ni clínica sistémica.

Exploración

Afebril y hemodinámicamente estable. Exploración física anodina. Exploración neurooftalmológica, revela eritema conjuntival bilateral y ambos globos oculares de aspecto congestivo, edema leve de partes blandas periorbitarias; impresiona de proptosis del ojo izquierdo (OI). Hipertropía del ojo derecho (OD) en posición primaria de la mirada. Restricción en la abducción y supraducción del OI. Diplopía binocular a la levo y supraversión, y maniobra de Bielschowsky positiva cuando realiza inclinación cefálica hacia el hombro derecho. No datos de fatigabilidad ocular con el test de Simpson. Resto de exploración neurológica no muestra hallazgos destacables.

Pruebas complementarias

Se solicita una analítica con bioquímica, hemograma y coagulación sin alteraciones. Hormonas tiroideas (T3 y T4) en rango y TSH disminuida en contexto de su tratamiento sustitutivo. Anticuerpos anti-tirotoglobulina y anti-peroxidasa tiroidea (TPO) negativos. Enzima convertidora de angiotensina (ECA) normal. El estudio inmunológico –que incluye anticuerpos anti-receptor de acetilcolina (AchR), anti-aquaporina 4, anti-MOG y perfil de miositis–, infeccioso (serologías y PCRs víricas) y el proteinograma son negativos.

La radiografía de tórax y la TC cerebral de cribado son anodinas. Se realiza RM craneal y orbitaria en la que no se objetivan alteraciones del calibre ni refuerzos patológicos de los nervios ópticos; tampoco asimetrías, atrofias ni hipercaptación en el grosor de la musculatura extraconal ni de partes blandas orbitarias. La gammagrafía de receptores de somatostatina descarta expresión patológica de los mismos en región orbitaria y periorbitaria. PET/TC 18F-FDG con ausencia de captación del radiotrazador en recto externo izquierdo y disminución en recto interno e inferior izquierdos, lo que traduce anulación y disminución funcional respectivamente, y sutil incremento de captación en periferia del globo ocular izquierdo con mayor intensidad a nivel de la entrada del paquete vasculonervioso.

El estudio del LCR (en agua de roca y con presión de apertura normal) revela hiperproteíno-rraquia leve (59,8 mg/dL) y pleocitosis leve (15 células/mm³) de tipo mixto, con normoglucorraquia, estudio infeccioso, inmunológico y citología tumoral negativos.

El fondo de ojo y la valoración oftalmológica inicial son normales. 7 meses después, cuando la paciente comienza con pérdida de agudeza visual (AV) rápidamente progresiva, dará la clave diagnóstica: desprendimiento seroso del neuroepitelio retiniano en región macular y perifoveal del OD, así como múltiples desprendimientos serosos maculares en el contralateral. Estos hallazgos se confirman con tomografía por cohärenza óptica (OCT) y se resolverán en un control 3 semanas después tras la corticoterapia (**Figura 1**).

Diagnóstico

La paciente es diagnosticada inicialmente de probable mononeuropatía craneal múltiple inmunomediada por afectación del III par (incom-

pleto) y VI par izquierdos, así como del IV par derecho. Siete meses después, antes los nuevos hallazgos, es diagnosticada de enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada (EVKH).

Evolución

Debido al antecedente de enfermedad de Graves y semiología, el caso se orienta inicialmente como una posible orbitopatía tiroidea o pseudo-tumor orbital de origen inmunomediado. Dada la normalidad de la función tiroidea, negatividad de anticuerpos y ausencia de hallazgos compatibles en las pruebas de imagen estructurales y funcionales, se descarta razonablemente esta posibilidad. También se descartan neurosarcoïdosis (ECA normal, ausencia de infiltración orbital en neuroimagen), neuroLES (estudio analítico sin alteraciones compatibles), infección del SNC (afebril, serologías y PCRs víricas negativas) e hipertensión intracranial (presión de apertura normal).

Semiológicamente no se sospechó un cuadro miasteniforme de inicio, por la ausencia de fatigabilidad y negatividad de una primera determinación de anticuerpos anti-AchR. Sin embargo, una segunda determinación de los mismos, con resultado positivo débil, puso sobre la mesa nuevamente esta etiología, con algunos hallazgos en las pruebas paraclínicas contradictorios como la presencia de un LCR patológico, no compatible con un cuadro miasteniforme. Como diagnóstico de exclusión final se plantea una mononeuropatía craneal múltiple de etiología. Se realiza en este contexto una prueba terapéutica con megadosis de metilprednisolona (1 g al día durante 4 días) que mejora significativamente la diplopía e incluso la restricción del recto lateral izquierdo. Dada de alta con pauta de descenso de esteroides posteriores y seguimiento ambulatorio.

Siete meses después, acude nuevamente a Urgencias por percepción de mancha marrónácea en el

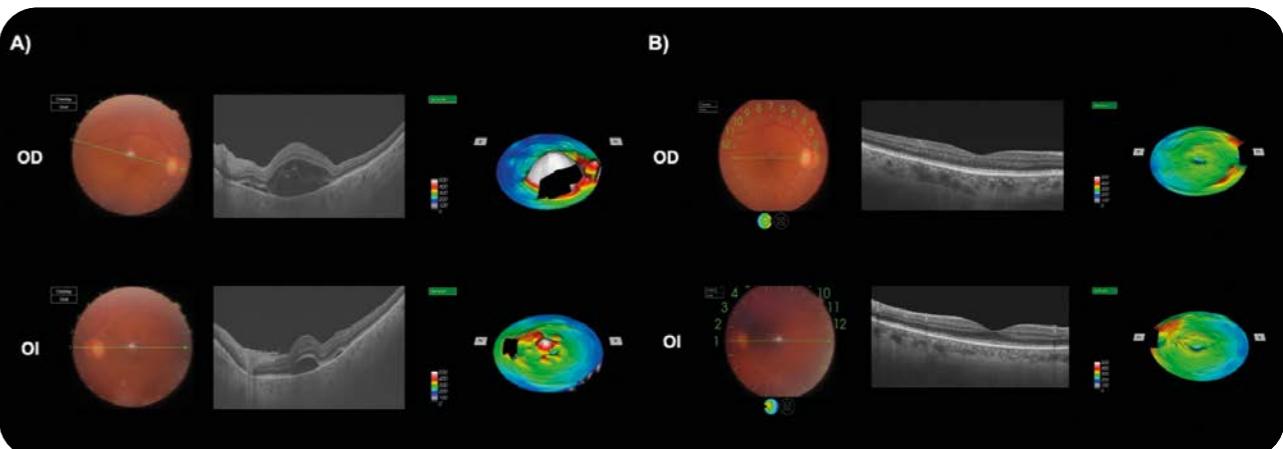


Figura 1. Fondo de ojo, OCT y reconstrucción tridimensional del grosor macular correspondientes al ojo derecho (OD) y al ojo izquierdo (OI) antes (A) y 3 semanas después (B) del tratamiento esteroideo. Se objetiva la aparición y posterior resolución de desprendimiento seroso del neuroepitelio retiniano en la región macular de ambos ojos.

OD que condiciona una disminución de su AV. Es entonces cuando se repite la funduscopia y se realiza una OCT, evidenciándose desprendimientos serosos del neuroepitelio retiniano en ambos ojos. La aparición de esta alteración oftalmológica coincide con la bajada de esteroides por debajo de 10 mg de prednisona. La paciente es diagnosticada de EVKH incompleta (no llega de momento a desarrollar vitílico, poliosis ni otras alteraciones integumentarias) y se inicia una nueva pauta de esteroides con progresiva resolución del cuadro oftalmológico. Los anticuerpos anti-AchR, anti-MuSK, anti-receptor de rianodina y anti-titina vuelven a ser negativos en una nueva determinación.

DISCUSIÓN

La EVKH es una entidad autoinmune multisistémica que afecta a estructuras anatómicas que contienen melanocitos como son ojos, oído interno, meninges y piel. Aunque se desconoce su etiología, se especula que pueda estar desencadenada por agentes infecciosos en individuos genéticamente predisponentes (se ha asociado a la presencia de HLA-DR4, HLA-DRB1*0405 y DRB1*0410). Su máxima incidencia se encuentra entre la 3^a y 5^a década, con mayor predilección por el sexo femenino (2:1)^{1,2,3}. Clínicamente se caracteriza por una panuveítis granulomatosa no necrotizante bilateral crónica con desprendimiento retiniano seroso. Típicamente presenta cuatro fases. La fase prodromática puede cursar con cefalea, dolor orbitario, meningismo, náuseas, vértigo y alteraciones auditivas (hipoacusia neurosensorial y/o tinnitus). El estudio del LCR en esta etapa muestra pleocitosis en más del 80% de los casos², como sucede con nuestra paciente. La fase uveítica aguda suele tener lugar 3-5 días después y puede cursar con visión borrosa secundaria e incluso disminución de la agudeza visual central en el contexto de un desprendimiento de retina seroso como aquí sucede. En la fase de convalecencia, no presente en nuestra paciente, tiene lugar la despigmentación, que se manifiesta como vitílico, poliosis y despigmentación coroidea. La última fase es la crónica recurrente.

A lo largo de su evolución, la EVKH puede cursar con múltiples manifestaciones neurológicas. Entre ellas se ha descrito la presentación en forma de neuropatías craneales, como en el caso que se presenta. No obstante, el espectro clínico también contempla casos de meningitis aséptica, mielitis transversa, hemiparesia, afasia, convulsiones y ganglionitis ciliar^{1,2,3}.

Su tratamiento fundamental es la corticoterapia sistémica, aunque un amplio repertorio de inmunomoduladores como el metotrexato, el micofenolato mofetilo o el rituximab también resultan eficaces en esta entidad^{1,2}. Su pronóstico parece ser mejor cuanto más precoz es la instauración del tratamiento, logrando así una menor recurrencia y pérdida de pigmentación.

En el caso presentado, en nuestra opinión, la administración de esteroides inicial en dosis altas, probablemente "abortó" la evolución natural del cuadro, evitando la aparición de la afectación oftalmológica típica, que se manifestó a posteriori en el contexto del descenso de esteroides. Esto ocasionó el retraso diagnóstico de la paciente.

CONCLUSIÓN

Aunque poco frecuente, la EVKH debe sospecharse en el contexto neurooftalmológico adecuado y formar parte del diagnóstico diferencial de las mononeuropatías craneales múltiples. Conocerla es fundamental para asegurar una buena evolución del paciente gracias a su espectacular respuesta al tratamiento con corticoides.

Bibliografía seleccionada

1. Silpa-archa S, Silpa-archa N, Preble JM, Foster CS. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome: Perspectives for immunogenetics, multimodal imaging, and therapeutic options. Autoimmun Rev. 2016 Aug;15(8):809-19.
2. O'Keefe GAD, Rao NA. Vogt-Koyanagi-Harada disease. Surv Ophthalmol. Jan-Feb 2017;62(1):1-25.
3. Greco A, Fusconi M, Gallo A, Turchetta R, Marinelli C, Macri GF, et al. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Autoimmun Rev. 2013 Sept;12(11):1033-38.



INTRODUCCIÓN

NEUROLOGÍA "AL DENTE": DE LA CARIAS AL EMPIEMA SUBDURAL

Autor Principal: **Borja Cabal Paz.**

Coautores: **Alejandro Durán Lozano.**

Supervisor: **Pablo Gómez-Porro Sánchez.**

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid.

La presentación combinada de un estatus epiléptico de novo y fiebre debe alertar al neurólogo de la presencia de una posible infección del sistema nervioso central. El caso que a continuación se expone pretende ilustrar la importancia de una actuación precoz y un abordaje multidisciplinar ante una de las complicaciones más temibles de la sinusitis paranasal: el empiema subdural agudo.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Se presenta el caso de un varón de 64 años con antecedente personal de carcinoma diferenciado de tiroides refractario a radioyodo y sorafenib, a tratamiento con lenvatinib y estable. Acude a urgencias por estatus epiléptico convulsivo tónico-clónico generalizado. Durante su traslado en ambulancia, se le administran 10 mg de diazepam iv y 1000 mg de levetiracetam iv, administrando otros 1000 mg a su llegada al hospital. Sus familiares refieren que llevaba presentando malestar general y astenia desde hacía 7 días y fiebre de 38,5°C la tarde de su llegada.

Exploración

Temperatura 38°C. Hemodinámicamente estable. Saturación del 97% con mascarilla con reservorio a 8 L/min. Estuporoso. Escala de coma de Glasgow: 7 puntos (O1: no apertura ocular a la llamada ni a estímulos dolorosos; V2: balbucea sin emitir un lenguaje coherente; M4: retira las 4 extremidades simétricamente al dolor). Presenta isocoria y normorreactividad pupilar, reflejo de amenaza abolido de forma bilateral y no presenta asimetría facial ni otros signos de focalidad neurológica.

Pruebas complementarias

Se realiza una analítica con gasometría venosa, bioquímica, hemograma y coagulación, donde destacan elevación de la proteína c reactiva (153,40 mg/L) y neutrofilia (8,39x10³/μL). La TC cerebral (Figura 1; C.1) evidencia ocupación total del antrum maxilar izquierdo, celdillas etmoidales ipsilaterales y seno frontal izquierdo por material de aspecto inflamatorio. En el seno frontal izquierdo se visualiza una solución de continuidad hacia el espacio intracranial a través de un defecto en su pared posterior, objetivando el giro frontal adyacente discretamente hipodensos. Por otro lado, se detecta una pequeña colección laminar hipodensa de 7 mm de espesor máximo en el margen izquierdo de la hoz sagital.

El estudio del LCR, de aspecto purulento y con presión de apertura aumentada, muestra hipoglucorraquia de 72 mg/dL (glucemia de 203 mg/dL), hiperproteinorraquia de 190,7 mg/dL, lactato de 6,8 mmol/L y recuento de leucocitos de 2300 células/mm³ (95% polimorfonucleares).

Los hemocultivos, serologías, antigenuria, PCRs víricas en LCR, tinción Gram en LCR y cultivo del LCR son negativos.

Tras la resolución clínica del estatus convulsivo, un electroencefalograma de control evidencia actividad epileptógena focal de alta persistencia en región frontal izquierda con mejoría de la actividad eléctrica en controles sucesivos.

La TC de senos faciales confirma la ocupación completa de senos paranasales izquierdos con evidencia de múltiples soluciones de continuidad ósea (en lámina papirácea, fóvea etmoidal, lamela lateral, placa cribiforme y la ya descrita en pared posterior de seno frontal izquierdo). En sintonía con la ortopantomografía (figura E), además, se objetivan signos de enfermedad endodental y periodontal en primer y segundo cuadrantes, con solución de continuidad de la afectación periodontal de la pieza 27 con la luz antral en el lado izquierdo. La RM cerebral inicial confirma la presencia de una colección subdural que restringe a la difusión, compatible con empiema (Figura 1; A.1, A.2). Tras la administración de gadolinio, existe refuerzo de la duramadre frontal anterior y de la región anterior e inferior de la hoz del cerebro (Figura 1; A.5). La RM de control (Figura 1; B.1, B.2), 16 días después tras la instauración del tratamiento, evidencia la práctica desaparición del empiema subdural interhemisférico y la aparición de colecciones extraaxiales frontoparietales bilaterales que no restringen a la difusión, lo que las hace compatibles con contenido proteico.

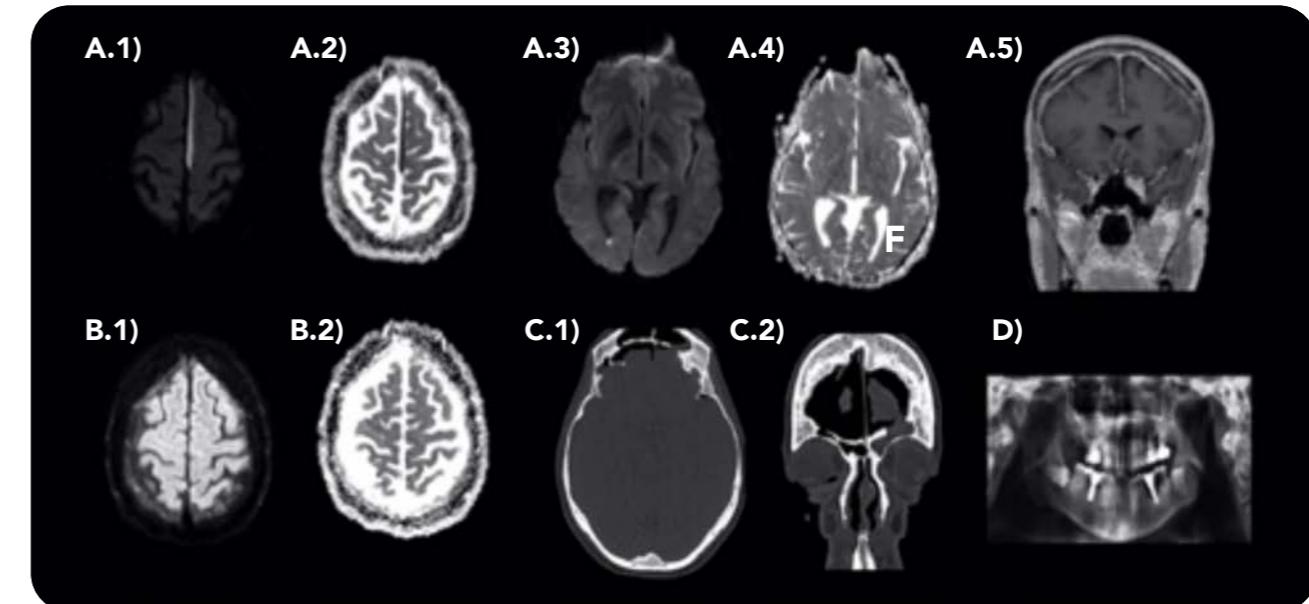


Figura 1. RM cerebral (A-B), secuencias potenciadas en difusión (A.1, A.3, B.1), mapa ADC (A.2, A.4, B.2) y T1 con contraste (A.5), donde se evidencia el empiema subdural de la hoz cerebral (A.1 y A.2) y su resolución 16 días después (B.1, B.2); contenido purulento en asta occipital derecha (A.3, A.4) y realce meníngeo tras la administración de gadolinio (A.5). TC craneal, ventana ósea (C.1, C.2) donde se objetiva solución de continuidad en pared posterior de seno frontal izquierdo (C.1) y neumocéfalo subdural bilateral secundario (C.2). Ortopantomografía (D) con seno maxilar izquierdo menos radiolúcido respecto a contralateral en contexto de enfermedad endodental y periodontal de pieza 27.

Diagnóstico

El paciente es diagnosticado de sinusitis complicada (frontal, etmoidal y maxilar izquierda) de probable origen odontogénico (foco apical en la pieza 27 con afectación intrasinusal maxilar izquierda). Como complicaciones, ha presentado una meningitis aguda de origen bacteriano, un empiema subdural agudo de la hoz cerebral y un estatus epiléptico convulsivo de origen focal en región frontal izquierda, sintomático agudo.

Evolución

Tras nuestra valoración, el paciente permanece monitorizado 24 horas en Urgencias sin nuevas crisis. Ante los resultados del LCR, y ante la posibilidad de inmunosupresión en paciente oncológico, se instaura antibioterapia empírica iv con meropenem 2g/8h y vancomicina 1g/12h, dexametasona 4mg/6h y la asociación de levetiracetam 1500 mg/12h y lacosamida 100 mg/12h como antiepilepticos. En el día +1 de ingreso, el paciente ya se encuentra consciente (Glasgow de 15), hipoproséxico pero sin focalidad neurológica. En el día +5 se completa el estudio de neuroimagen, confirmando la sinusitis complicada, su foco odontogénico y el empiema subdural de la hoz cerebral. El caso es valorado conjuntamente con los servicios de Otorrinolaringología, Cirugía Maxilofacial, Neurocirugía y Medicina Interna (Unidad de Enfermedades Infecciosas). En el día +10 se realiza intervención conjunta entre ORL y CMF, consistente en cirugía endoscópica nasosinusal (CENS) para drenar el contenido purulento y ventilar los senos paranasales infec-

tados (antrotomía maxilar y etmoidectomía) y una exodoncia de las piezas 27 (foco responsable), 17 y 37 (también infectadas), sin complicaciones. Dada la buena evolución, se decide optar por una actitud neuroquirúrgica expectante. El día +15 se modifica la antibioterapia, pasando de meropenem y vancomicina a ceftriaxona 2g/12h y metronidazol 500mg/8h, que se mantienen hasta cumplir 5 semanas de tratamiento antibiótico. La RM cerebral de control (día +18) demuestra la resolución del empiema subdural. Ante la estabilidad clínica y hemodinámica del paciente y tras el control de los focos infecciosos, se decide el alta.

DISCUSIÓN

El empiema subdural intracraneal es una colección loculada de pus en el espacio subdural entre duramadre y aracnoides. Su frecuencia es mayor entre adultos jóvenes, con un ratio hombre:mujer de 3:1, pese a lo cual siguen siendo mucho menos frecuentes que los abscessos cerebrales¹. Suelen ocurrir por extensión directa de una infección local, aunque también pueden aparecer como complicación neuroquirúrgica por inoculación de microorganismos en el espacio subdural. Hasta el 40-80% de los pacientes con empiema subdural presentan infecciones otorrinolaringológicas, especialmente de senos paranasales (como sucede en nuestro caso)^{1,2}. Los microorganismos reportados en empiemas subdurales secundarios a sinusitis paranasal suelen ser anaerobios y estreptococos microaerófilos (*S. milleri*, *S. anginosus*), si bien muchas infecciones son polimicrobianas. La naturaleza loculada de la infección dificulta el aislamiento microbiano, negativo en este caso y hasta en el 7-53% de los pacientes¹.

Clínicamente, aunque pueden ser asintomáticos, suelen presentarse con fiebre y cefalea. El 50% de los pacientes acaban presentando, igual que en nuestro caso, crisis epilépticas¹. También pueden cursar con bajo nivel de conciencia y focalidad neurológica.

La sospecha clínica se confirma con neuroimagen. Aunque la TC cerebral lo objetiva como un área hipodensa sobre el hemisferio cerebral o a lo largo de la hoz, la RM cerebral con contraste es el estudio de elección, donde se evidencia como un área hipointensa en T1 que presenta restricción a la difusión.

Su tratamiento debe ser multidisciplinar y contempla la antibioterapia 3-6 semanas asociada a su drenaje mediante craneotomía. Sin embargo, en casos seleccionados como aquí sucede, la craneotomía puede no llegar a ser necesaria si existen otras formas de controlar el foco (ej.: CENS y exodoncia), la evolución clínica con la antibioterapia es favorable y se objetiva una resolución progresiva del empiema en controles de neuroimagen sucesivos². Su pronóstico es peor en ancianos, hasta la mitad de los pacientes pueden cursar con déficits neurológicos residuales y pueden ocurrir crisis epilépticas sintomáticas remotas pese al uso de anticonvulsivante^{s1,2}.

CONCLUSIÓN

Se debe considerar la posibilidad de un empiema subdural ante todo paciente con sinusitis que desarrolla fiebre, cefalea, bajo nivel de conciencia, focalidad neurológica y/o crisis epilépticas. Un tratamiento precoz y multidisciplinar es esencial para lograr un pronóstico favorable y disminuir la posibilidad de futuras complicaciones en el paciente.

Bibliografía seleccionada

1. Osborn MK, Steinberg JP. Subdural empyema and other suppurative complications of paranasal sinusitis. Lancet Infect Dis. 2007 Jan;7(1):62-7.
2. Fernández-de Thomas RJ, De Jesus O. Subdural Empyema. [Updated 2020 Nov 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557829/>



04

INTRODUCCIÓN

CASO CLÍNICO

INESTABILIDAD DE CAUSA NO HABITUAL

Autor Principal: **Cristina Cordero Sánchez.**

Coautor: **Lucía Fabiá Polo.**

Supervisor: **Javier Casas Limón.**

Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid.

La ataxia cerebelosa por anticuerpos antiGAD (antiglutamato descarboxilasa) es un trastorno de hiperexcitabilidad caracterizado por ataxia de la marcha por afectación del vermis cerebeloso en la mayoría de los casos. A continuación, presentamos un caso típico de dicha patología.

Anamnesis

Mujer de 58 años, con antecedentes personales de diabetes mellitus tipo I, dislipemia, hipotiroidismo y vitílico, que presentaba desde un año antes inestabilidad y lumbalgia irradiada a la pierna derecha al caminar, ocasionando caídas de repetición. No asociaba clínica sensitiva ni debilidad. No alteración de esfínteres. En RM lumbar se objetivó espondilosis lumbar difusa más acentuada L2-L5 y estenosis muy severa a nivel de L4-L5 en resonancia magnética, por lo que se realizó intervención quirúrgica. Tras la cirugía el dolor mejoró inmediatamente, pero no la estabilidad, por lo que consultó en Neurología.

Exploración

Funciones superiores: Consciente, orientada en las tres esferas. Lenguaje espontáneo, coherente y fluido. No disartria. Pares craneales: Campo visual por confrontación sin alteraciones. Movimientos oculares conjugados sin restricciones. No nistagmo. Sensibilidad facial conservada, sin paresia facial. Pares bajos sin alteraciones. Motor: Equilibrio muscular 5/5 en las cuatro extremidades. Reflejos de estiramiento muscular vivos generalizados. Reflejo cutáneoplantar flexor bilateral. No presenta temblor postural ni de reposo. Rigidez con maniobra de Froment en MSD distal. Sensibilidad: Tactoalgesia normal. Vibratoria y artrocinética conservadas. Coordinación: No dismetrías en dedo-nariz ni talón-rodilla. Romberg negativo pero con intensa sensación subjetiva de caída inminente. Pull test positivo, cayendo muy fácil hacia atrás con mínimo empujón. Marcha: Abigarrada con anteflexión del tronco, aumento de base de sustentación.

Pruebas complementarias

Se realizó resonancia craneal, que fue normal, y de columna completa con hernias en C3-C4 con leve estenosis de canal sin mielopatía y T6-T7 y T7-T8, sin signos de mielopatía. A nivel lumbar presentaba severísima estenosis de canal L3-L5, con probable multirradiculopatía compresiva de ambas raíces en el saco tecal y en los forámenes de conjunción.

El EMG mostraba atrofia neurógena crónica en musculatura dependiente de raíces L4- L5 de ambos MMII, mayor en L5 y MID, congruente con afectación radicular crónica moderada-severa. Los PESS fueron normales.

En suero se encontraron anticuerpos antiGAD65 positivos en dos determinaciones diferentes, así como hiperglucemia, hipercolesterolemia, leve hiperpotasemia e hipovitaminosis D. En líquido cefalorraquí-

deo presentaba proteinorraquia en límite alto, sin otras alteraciones.

Se realizó despistaje de malignidad con TAC tóraco-abdomino-pélvico y mamografía, ambos normales.

También se descartó parkinsonismo degenerativo con DATSCAN normal.

Diagnóstico

Ataxia cerebelosa por anticuerpos anti-GAD65.

Evolución

Recibió 3 ciclos de inmunoglobulinas intravenosas, con mejoría leve durante unos 2 meses tras los dos primeros, pero sin respuesta tras el tercero. Por ello se inició azatioprina 50 mg cada 12 horas, y meses después recibió tratamiento 5 días con 1 gramo de metilprednisolona intravenosa. En el momento actual presenta estabilidad neurológica, no empeoramiento, persiste la ataxia de la marcha precisando un apoyo y leve rigidez en extremidades.

DISCUSIÓN

La ataxia cerebelosa por anticuerpos antiGAD es un síndrome poco frecuente pero común en los asociados a dichos anticuerpos. Es una patología de inicio subagudo o crónico, cuyo síntoma más frecuente es ataxia de la marcha. Puede presentar también ataxia de extremidades, disartria, nistagmo y alteraciones oculomotoras. Ocasionalmente puede asociar deterioro cognitivo o coexistir con síndrome de la persona rígida (*Stiff person syndrome, SPS*), neuropatía periférica, rigidez de extremidades o miastenia gravis. En un cuarto de los casos, el síndrome cerebeloso establecido puede precederse de una disfunción del tronco del encéfalo transitoria denominada "ataques del tronco encefálico"

Nuestra paciente, se encuentra en la población diana de la enfermedad, pues es más frecuente en mujeres en la quinta y sexta década de la vida y suele asociarse a antecedentes personales o familiares de enfermedades autoinmunes, en el caso de la paciente diabetes mellitus tipo I y tiroiditis, los más frecuentes, y vitílico. Puede asociarse también a anemia perniciosa. Es poco frecuente que el síndrome sea paraneoplásico, no obstante se realizó despistaje de tumores, siendo negativo. Los más frecuentes asociados son el cáncer de pulmón no células pequeñas y los tumores pancreáticos neuroendocrinos.

Aunque la fisiopatogenia no está estableci-

da del todo, parece ser por inactivación de la isoencima GAD65 (Glutamic acid decarboxylase, GAD), disminuyendo la síntesis del GABA (ácido γ-aminobutírico) y su exocitosis para la sinapsis inhibitoria.

Los anticuerpos anti-GAD también se encuentran presentes en otros síndromes, conocidos en conjunto como "trastornos de hiperexcitabilidad": SPS, encefalitis límbica, movimientos oculares anormales y encefalitis con crisis epilépticas refractarias (*Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus, PERM*).

Para el diagnóstico de esta entidad se suele objetivar atrofia del cerebelo en resonancia magnética, especialmente del vermis en aproximadamente la mitad de los pacientes, más frecuente cuanto mayor tiempo de evolución de la enfermedad. Se encuentran anticuerpos antiGAD en el suero de los pacientes y es frecuente la síntesis intratecal de anticuerpos antiGAD y bandas oligoclonales específicas en LCR. La gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento no se correlacionan con los niveles de anticuerpos, tampoco la presentación clínica.

En PET pueden presentar hipometabolismo cerebeloso congruente con degeneración neuronal y en los estudios anatomo-patológicos se ha demostrado pérdida selectiva de células de Purkinje con proliferación difusa de la glía de Bergmann.

La ataxia cerebelosa suele presentar mal pronóstico, con deterioro a nivel motor, y la ausencia de tratamiento suele provocar un mayor deterioro clínico. De primera línea se emplea la inmunoterapia, parecen ser más efectiva las inmunoglobulinas respecto a los corticoides a altas dosis. Otros inmunosupresores empleados son azatioprina, micofenolato o rituximab. A día de hoy se precisan estudios aleatorizados a gran escala para determinar las estrategias terapéuticas óptimas.

CONCLUSIÓN

A pesar de que la ataxia cerebelosa por anticuerpos antiGAD sea una enfermedad poco común, representa una causa no despreciable de disfunción cerebelosa, y que puede producir gran incapacidad en los pacientes. Se asocia a otras patologías autoinmunes y principalmente afecta al vermis cerebeloso. Se precisan estudios para encontrar la terapia óptima, ya que la inmunosupresión utilizada en la actualidad no frena la evolución de la enfermedad en muchos casos.

Bibliografía seleccionada

1. Dade M, Berzero G, Izquierdo C, et al. Neurological Syndromes Associated with Anti-GAD Antibodies. *Int J Mol Sci.* 2020;21(10): 19. Disponible en: doi:10.3390/ijms21103701
2. José Fidel Baizabal-Carvallo. The neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies. *J. Autoimmun.* 2019; 101: 35-47
3. Hiroshi Mitoma, Keya Adhikari, et al. Consensus Paper: Neuroimmune Mechanisms of Cerebellar Ataxias. *Cerebellum.* 2016; 15: 213–232.
4. Hassaan Tohid, MBBS. Anti-glutamic acid decarboxylase antibody positive neurological síndromes. *Neurosciences.* 2016; 21(3): 215–222.



05

INTRODUCCIÓN

LAS MIL CARAS DE UNA ANTIGUA CONOCIDA: TUBERCULOSIS DEL SNC.

Autor Principal: Iñigo De Lorenzo Martínez de Ubago.

Supervisor: Laura Lacruz Ballester.

Hospital Universitario La Paz, Madrid.

La enfermedad tuberculosa, sigue estando presente en nuestro entorno, siendo la principal fuente de casos incidentes, en menores de 40 años, la población inmigrante procedente de áreas con alta prevalencia¹. La afectación del SNC es muy infrecuente, pero se acompaña de una elevadísima morbilidad. Un adecuado abordaje multidisciplinar es imprescindible para el manejo de estos pacientes. Presentamos este caso con el objetivo de exponer, en un solo paciente, el amplio espectro de posible afectación que puede producir el Mycobacterium Tuberculosis en el SNC y su abordaje diagnóstico-terapéutico.

CASO CLÍNICO

Varón de 29 años, natural de Filipinas con residencia en España desde el año 2015, que sufrió dengue en la infancia, sin otros antecedentes de interés. Su última visita a Filipinas fue en el año previo al inicio de la clínica. Trabajaba en un restaurante como cocinero y convivía en un piso compartido con su familia. Acude a urgencias por cefalea intensa de predominio occipital y empeoramiento vespertino de cinco días de evolución asociado a fiebre fluctuante.

En exploración clínica en Urgencias no se encontraron signos meníngeos ni datos patológicos en examen de fondo de ojo. Presentaba nivel de conciencia, nervios craneales ni extremidades.

En el estudio de imagen urgente (TC craneal con y sin contraste y posteriormente, RM cerebral) se observaron múltiples lesiones ocupantes de espacio (LOEs) captantes de contraste a nivel infra y supratentorial, sugestivos de etiología infecciosa (**Figura 1**); por lo que el paciente ingresó en Neurología para estudio y tratamiento.

Durante el ingreso se realizó punción lumbar obteniéndose líquido con presión de apertura elevada, hipoglucorraquia, hiperproteinorraquia, pleiocitosis de predominio linfocitario y adenosin deaminasa elevada. En las analíticas de sangre destacaba la presencia de linfopenia e hiponatremia leve. Se solicitó TC de tórax donde presentaba datos sugestivos de afectación pulmonar tuberculosa, con presencia de micronódulos de patrón miliar y adenopatías hiliares y mediastínicas necróticas. El estudio de LCR mediante técnica x-pert para micobacterias resultó negativa. Ante el elevado índice de sospecha de enfermedad tuberculosa diseminada se realizó broncoaspirado donde mediante técnica x-pert se identificó M. Tuberculosis rifampicin sensible. En el resto de estudio serológicos se descartó la infección concomitante por VIH. Dada la presencia de enfermedad tuberculosa diseminada miliar con afectación pulmonar y extrapulmonar (meningitis tuberculosa con presencia de tuberculomas) se inició tratamiento con cuádruple terapia antimicrobiana durante dos meses (rifampicina, isonoacida, etambutol, pirazinamida) y corticoterapia (dexametasona). Además, se realizó estudio de contactos mediante sistema de Salud Pública. El paciente fue ingresado en Medicina Interna y posteriormente dado de alta con mejoría clínica.

En controles ambulatorios, se completó pauta de cuatro fármacos durante dos meses y se inició pauta con dos fármacos, así como des-

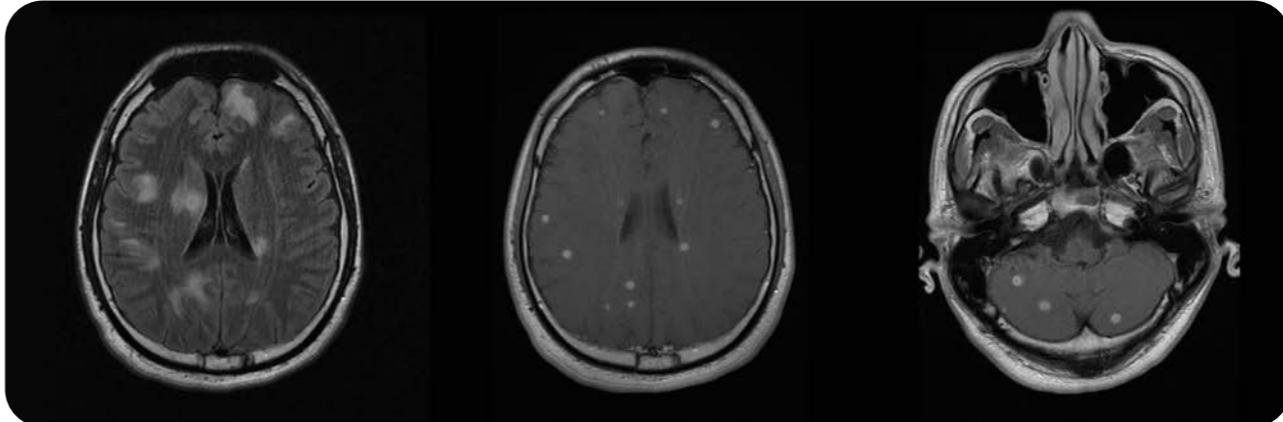


Figura 1. Imagen de la izquierda muestra T2-FLAIR donde se aprecian múltiples lesiones bihemisféricas, con edema vasogénico asociado. En las imágenes centrales y derecha, T1 post-Gd se aprecian lesiones subcentimétricas con realce con contraste.

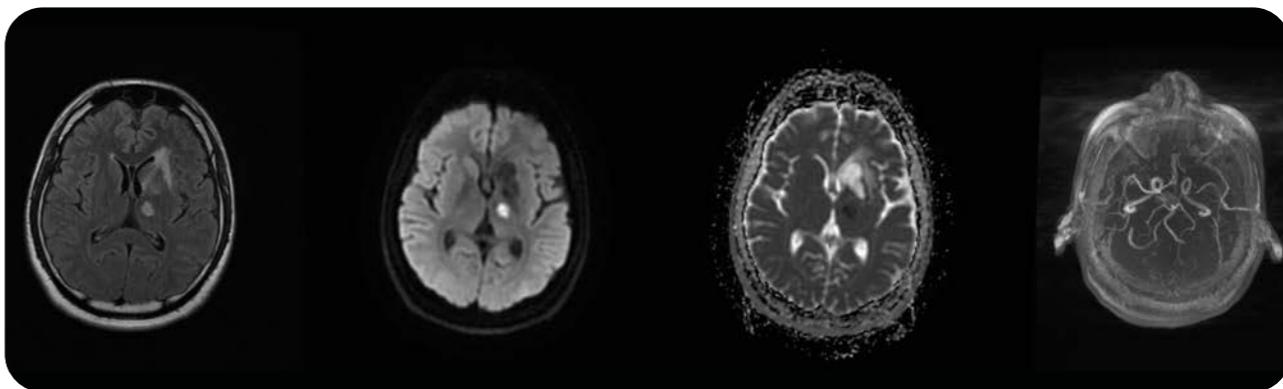


Figura 2. Imagen de la izquierda; T2-FLAIR, se aprecia reducción de la mayoría de las lesiones, a excepción de aumento de edema vasogénico asociado a lesión núcleos basales izquierdos. En imágenes centrales, se aprecia lesión isquémica a nivel de núcleos basales izquierdos. La imagen de la derecha muestra una secuencia TOF-3D, donde se visualiza estenosis M1 y A1 izquierdas.

censo paulatino de corticoterapia. En las pruebas de imagen de control presentaba reducción de la mayoría de las lesiones, con aumento del edema asociado a tuberculoma localizado nivel de núcleos de la base izquierdos y presencia de realce vascular en ACI izquierda cavernosa sugerente de vasculopatía inflamatoria. Cuatro meses después del inicio, el paciente vuelve al servicio de Urgencias por presencia de ptosis izquierda, parálisis facial derecha, alteración del lenguaje e inestabilidad de la marcha de tres de días de evolución, coincidiendo con pauta en descenso de corticoterapia. En las pruebas de imagen durante el nuevo ingreso se apreció la disminución del tamaño de las lesiones previas y estenosis intracraneales en segmentos arteriales M1 y A1 izquierdos; acompañado lesión isquémica a nivel de núcleos de la base izquierdos. Ante los hallazgos se añadió tratamiento antiagregante y se continuó con el tratamiento antimicrobiano (reintroduciendo nuevamente cuatro fármacos y moxifloxacino), con progresiva mejoría clínica y estabilidad de las lesiones previamente descritas

DISCUSIÓN

La afectación del SNC en enfermedad tuberculosa se da en el 1-2 % de los casos, siendo lo más frecuente la meningitis tuberculosa en presencia o ausencia de tuberculomas. El curso clínico más común es subagudo o crónico, como el caso presentado, pero más raramente puede debutar de forma aguda. La edad del paciente, la presencia de hiponatremia, la pleiocitosis linfocitaria moderada (menor a 1000 células / microL), con consumo de glucosa y elevación del ADA en LCR, así como la presencia de lesiones ocupantes de espacio múltiples²; apoyaba desde el inicio una probable afectación por M.Tuberculosis del SNC. El diagnóstico se apoya en la determinación microbiológica en LCR mediante cultivo (diagnóstico definitivo, pero de muy baja sensibilidad y tardío) o ampliación genómica (técnicas x-pert) que presentan mayor sensibilidad, pero que siguen aportando un considerable número de falsos negativos. Por ello, es necesario siempre la búsqueda de afectación a nivel pulmonar y otros órganos, incluso mediante broncoaspirado, aportándonos datos tanto de la infectividad como de

las resistencias farmacológicas de M. Tuberculosis (resistencia frente a rifampicina). Es también necesario siempre comprobar la existencia de infección VIH concomitante. Una vez sospechado el diagnóstico de afectación del SNC por M. Tuberculosis se debe iniciar tratamiento antimicrobiano (durante un periodo extendido de 12 meses) y corticoterapia. El tratamiento con corticoides ha demostrado disminuir la mortalidad y morbilidad³. La afectación cerebrovascular en paciente con tuberculosis puede deberse a causa compresiva y/o vasculopatía inflamatoria granulomatosa, como presentaba el paciente, que suele afectar de forma preferente a regiones proximales de la circulación intracraneal. La valoración médica multidisciplinar es elemental, siendo necesaria la actuación de Medicina Preventiva y Salud Pública en el rastreo de contactos y su tratamiento, si precisa.

CONCLUSIÓN

El aumento de los casos importados de M Tuberculosis en España está propiciando la aparición en nuestro medio de pacientes con afectación del SNC, tratándose de una complicación grave frente a la cual debemos estar preparados. El diagnóstico precoz y la diferenciación de los tuberculomas de otras LOEs cerebrales múltiples permite el tratamiento temprano y eficaz de estos pacientes, además del inicio del rastreo epidemiológico pertinente. La vasculopatía cerebral por TBC es una posible complicación de la afectación SNC y puede ser causa de Infarto cerebral.

Bibliografía seleccionada

1. Rosa Cano-Portero, Rocío Amillategui-dos Santos, Raquel Boix-Martínez, Amparo Larrauri-Cámarra, Epidemiología de la tuberculosis en España. Resultados obtenidos por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica en el año 2015, Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Volume 36, Issue 3, 2018, Pages 179-186
2. Marais S, Thwaites G, Schoeman JF, Török ME, Misra UK, Prasad K, Donald PR, Wilkinson RJ, Marais BJ. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. Lancet Infect Dis. 2010 Nov;10(11):803-12. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70138-9. Epub 2010 Sep 6. PMID: 20822958.
3. Davis, A., Meintjes, G. & Wilkinson, R.J. Treatment of Tuberculous Meningitis and Its Complications in Adults. Curr Treat Options Neurol 20, 5 (2018).



ENCEFALITIS AUTOINMUNE VERSUS ENFERMEDAD PRIÓNICA: UN RETO DIAGNÓSTICO

Autor principal: Iñigo Esain González.

Segundo autor: Bruno García Fleitas.

Supervisor: Ángel Ruiz Molina.

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid.

En ocasiones, es difícil distinguir clínicamente una encefalitis autoinmune de una enfermedad neurodegenerativa de origen priónico. Están descritos casos de encefalitis por anticuerpos anti-receptores NMDA (NMDAR) que, inicialmente, se han diagnosticado como Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) esporádica. Reconocer similitudes y diferencias entre ambas patologías es fundamental para poder llegar a un correcto diagnóstico, que permita obtener al paciente un tratamiento eficaz para una patología tratable, como son las encefalitis autoinmunes.

Anamnesis

Mujer de 40 años con único antecedente de hipertensión arterial que consulta por crisis tónico-clónica generalizada. Tras su llegada al hospital, presenta dos nuevos episodios convulsivos, sin mejoría posterior del nivel de conciencia.

El familiar de la paciente refiere que ella había comenzado dos meses antes con un cuadro ansioso-depresivo, que coincidió en el tiempo con el cuidado de un familiar con una enfermedad grave. Manejado inicialmente por el Médico de Atención Primaria con ISRS, precisa de valoración psiquiátrica por cuadro paranoide con ideas delirantes, iniciándose Aripiprazol. Tras esto, la paciente mejora del cuadro psicótico, pero presenta un deterioro motor progresivo, volviéndose dependiente para todas las actividades, con debilidad generalizada y asociando en los últimos días tendencia a la somnolencia e hiporreactividad.

Cuatro días antes del inicio de las crisis es valorada en Urgencias por este cuadro y se decide retirar la medicación antipsicótica al considerarse como la posible causa. No obstante, familiares comentan que tras esto la paciente ha continuado con tendencia al mutismo, siendo incapaz de deambular de manera autónoma y necesitando una supervisión continuada por su parte.

Exploración física

- Exploración general:** T^o: 37.2°C. Resto de constantes mantenidas. Exploración general anodina.
- Exploración neurológica:** apertura ocular espontánea, dirige la mirada. Obedece órdenes simples, aunque con escasa colaboración. Comprensión aparentemente conservada. Niega o asiente ante preguntas con cierta complejidad. Bradilalia. Pares craneales sin alteraciones. Rigidez cervical y axial, mayor en MMII. No moviliza MII a la orden, eleva mínimamente MID. Eleva MMSS de forma simétrica, aunque con dificultad. RCP indiferente izdo. No trastorno sensitivo. Mioclónias en ambos MMSS y en MII, aparentemente sincrónicas; se desencadenan con el movimiento.

Pruebas complementarias

- Analítica:** sin alteraciones destacables salvo mínimo aumento de la CK. Tóxicos negativos.
- Autoinmunidad:** ANAs positivos a título bajo (1/80). ANCA y Ac anti-tiroideos negativos. Ac anti-NMDAR positivos, resto de onconeuronales negativos.
- Estudio microbiológico en suero y LCR (incluyendo, entre otros, VIH, VHB, VHC, sífilis y herpesvirus):** sin hallazgos destacables. Gram y cultivo sin microorganismos.
- Líquido cefalorraquídeo:** glucosa 83 mg/dl; proteínas: 24,90 mg/dl; 3 céls/mm³. Proteína 14-3-3 negativa. Anticuerpos anti-NMDAR positivos, resto de onconeuronales en LCR negativos.
- TC craneal:** sin patología intracranial aguda.
- EEG:** enlentecimiento generalizado de la actividad de base con anomalías epileptiformes pseudorrítmicas en todas las derivaciones, compatible con status generalizado de origen inespecífico. No se observan ondas trifásicas ni patrón "extreme delta brush".
- RM cerebral:** ribetes corticales en FLAIR en ambos lóbulos frontales, justo a ambos lados de la circunvolución del cíngulo, que restringen en difusión. Sospechosos de enfermedad priónica VS proceso encefálico.
- PET Neurológico con 18-FDG:** discreto hipometabolismo cortical parcheado, con patrón de captación de glucosa normal en ganglios basales.

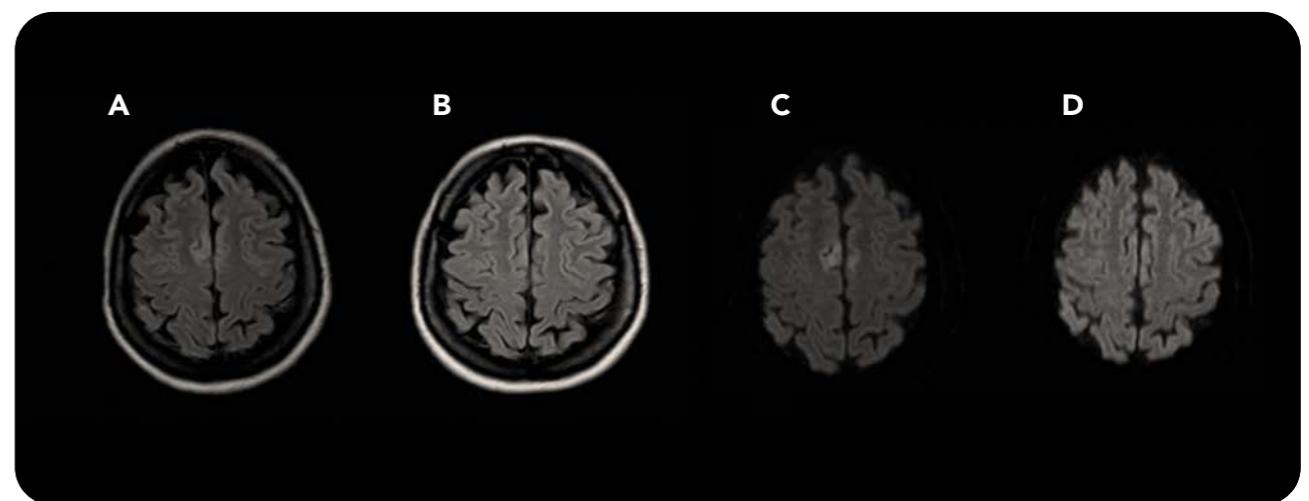


Figura 1. Imágenes A y B: Imágenes de RM craneal con secuencias potenciadas en FLAIR (A) y difusión (B) realizada en el momento del ingreso donde se observa el ribete cortical parasagital bifrontal, que corresponde con focos de restricción en difusión. Imágenes C y D: RM craneal realizada durante el seguimiento un año después del inicio del tratamiento, donde se observa la desaparición de las lesiones.

- TC toracoabdominopélvico y PET-TC:** consolidación pulmonar en LSD asociada a ganglios hiliomediastínicos ipsilaterales que sugieren proceso neumónico. Captación patológica en el PET, tanto en pulmón como en las adenopatías.

- Broncoscopía:** normal. Anatomía patológica de LBA y de PAAF de adenopatía hilar sin células malignas. LBA con crecimiento bacteriano (S. Aureus).

- Ecografía y RM pélvica:** negativa para teratoma ovárico.

Diagnóstico

Encefalitis autoinmune con anticuerpos anti-receptor NMDA positivos en suero y LCR, sin hallazgo de neoplasia subyacente.

Evolución

Por cuadro compatible con status epiléptico, se inicia tratamiento anticomicial con Ácido Valproico y Levetiracetam, con desaparición de las clonías, pero no del cuadro de bajo nivel de conciencia.

Se realiza una RM craneal que objetiva lesiones descritas en las superficies mediales de ambos lóbulos frontales, de etiología no específica pero que en contexto puede sugerir enfermedad priónica, por lo que se decide completar estudio con determinación de proteína 14-3-3 que es negativa. A pesar de que el cuadro cumple criterios de la CDC 2018 de posible ECJ esporádica, pensando en causas similares potencialmente tratables, se decide iniciar tratamiento con Aciclovir, que se mantiene hasta la negatividad de los herpesvirus en el LCR. También, pensando en la posibilidad

de encefalitis autoinmune se inicia tratamiento empírico con Inmunoglobulinas IV durante 5 días, tras lo cual la paciente presenta una importante mejoría, con recuperación del nivel de conciencia y movilización espontánea de las cuatro extremidades. Se realiza un EEG en este momento que confirma la mejoría respecto al inicial, mejoría que es confirmada con RM realizadas posteriormente, con la desaparición de las lesiones bifrontales descritas inicialmente ([Figura 1](#)). Se decide repetir un segundo ciclo de Inmunoglobulinas, quedándose la paciente asintomática.

A lo largo de su ingreso, se reciben los resultados positivos para anticuerpos anti-NMDAR, tanto en suero como en LCR, que confirman el diagnóstico de encefalitis por anticuerpos anti-NMDAR.

Para descartar origen tumoral del cuadro se realiza una valoración ginecológica con ecografía vaginal y RM pélvica, que descartan teratoma ovárico. Se realiza un TC-body y un PET, con posterior broncoscopia por captación patológica pulmonar, que resulta ser de origen infeccioso.

La paciente es dada de alta sin síntomas; se inicia tratamiento con Azatioprina y se sigue durante los siguientes dos años, sin encontrarse en ningún momento recaídas del cuadro neurológico ni evidencias de patología tumoral subyacente.

Este caso sirve para demostrar cómo puede ser difícil distinguir cuadros de origen autoinmune, de otros de origen infeccioso e incluso de cuadros neurodegenerativos de rápida evolución, ya que todos ellos combinan clínica de deterioro cognitivo subagudo con manifestaciones psiquiátricas prominentes y, a veces, crisis epilépticas y trastornos del movimiento¹. La paciente de este caso se podía etiquetar de posible ECJ esporádica, según criterios de la CDC de 2018. No obstante, el diagnóstico final (y el pronóstico) fue muy diferente. Aunque la enfermedad priónica en este caso queda razonablemente descartada, no se realizó ningún método de medición directa de proteína priónica como la RT-QUIC, al considerarse el diagnóstico de encefalitis autoinmune como la potencial causa dada la negatividad de la proteína 14-3-3, el PET neurológico sugestivo y, sobre todo, la respuesta favorable a las inmunoglobulinas IV. La positividad de anticuerpos posterior nos da la confirmación serológica de la enfermedad.

El solapamiento clínico de estas dos entidades es tal que, en casos diagnosticados inicialmente de enfermedad priónica, se han realizado estudios post-mortem, que demuestran que hasta un 10-15% de los diagnósticos eran erróneos y la causa real era una encefalitis autoinmune, incluida entre ellas la encefalitis por anticuerpos anti-NMDAR². El cuadro se complica aún más porque está demostrado que en la ECJ esporádica, raramente, es posible observar anticuerpos anti-NMDAR a títulos bajos³. Cuando existe la duda, como ocurre en este caso, es planteable instaurar de manera precoz tratamiento con inmunoglobulinas, ya que el tratamiento temprano mejora el pronóstico en las encefalitis autoinmunes, y también porque la respuesta clínica a este tratamiento ayuda a descartar la etiología priónica. No obstante, si aún persistiera la duda diagnóstica, existen estudios que avalan la utilidad del PET cerebral con 18-FDG para discriminar ambas entidades, dado que los patrones de consumo de glucosa son diferentes⁴. Por ejemplo, en este caso no se presentaba el patrón característico de la ECJ de hipometabolismo talámico bilateral.

DISCUSIÓN

CONCLUSIÓN

En casos de duda diagnóstica entre enfermedades priónicas u otras entidades, tanto infecciosas como de base inmunológica, es necesario un estudio exhaustivo para filiar el origen

Bibliografía seleccionada

1. Liu J, Chen L, Yang J, Wang L, Shang H, Chen X. Anti-N-methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis Mimicking Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *Front Neurol.* 2020 Nov 26;11:593680.
2. Maat P, de Beukelaar JW, Jansen C, Schuur M, van Duijn CM, van Coevorden MH, de Graaff E, Titulaer M, Rozemuller AJ, Silleveld Smitt P. Pathologically confirmed autoimmune encephalitis in suspected Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015 Nov 12;2(6):e178.
3. Rossi M, Mead S, Collinge J, Rudge P, Vincent A. Neuronal antibodies in patients with suspected or confirmed sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(6):692-694.
4. Arbizu J, Giuliani A, Gállego Perez-Larraya J, et al. Emerging clinical issues and multivariate analyses in PET investigations. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;61(4):386-404.
5. Guasp, M., Arino, H., & Dalmau, J. Encefalitis autoinmunes [Autoimmune encephalitis]. *Revista de neurología.* 2018; 66(s02), S1-S6.



del cuadro, pensando en buscar causas potencialmente tratables. Patologías como la encefalitis por anticuerpos anti-NMDAR, cuando son tratadas adecuadamente, presentan una tasa de recuperación funcional completa hasta en un 80% de los casos⁵.

07

INTRODUCCIÓN

UN TÓXICO DESCONOCIDO PUEDE RESOLVER UN CASO CLÍNICO INUSITADO

Autor Principal: Moisés Fernández García.

Coautores: Mario Hernández Holgado.

Adjunto Supervisor: Ricardo C. Ginestal López.

Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

El metronidazol es un antibiótico frecuentemente prescrito en nuestro medio, cuyo uso prolongado puede producir toxicidad sobre el sistema nervioso central y periférico. La encefalopatía inducida por metronidazol es todavía un síndrome clínico por definir con exactitud, sin embargo, según la literatura actual¹ las manifestaciones más frecuentes son disartria, inestabilidad de la marcha, dismetría y alteraciones cognitivas.

Frecuentemente los pacientes con encefalopatía inducida por metronidazol presentan polineuropatía inducida por metronidazol de forma concomitante. La comorbilidad más frecuente entre estos pacientes es la patología hepática.

Las imágenes de resonancia magnética en la encefalopatía inducida por metronidazol son muy características², afectando especialmente a los núcleos dentados, cuerpo calloso, núcleos rojos y núcleos olivares superiores, además de al tronco del encéfalo de manera global y de forma menos frecuente a la sustancia blanca de forma difusa.

Presentamos el caso de una mujer de 66 años que consulta por cuadro larvado de parestesias distales de las cuatro extremidades, disartria e inestabilidad de la marcha.

Como antecedentes relevantes presenta hepatopatía por virus C y secuelas relacionadas con accidente de tráfico sufrido en 1982: paresia del VI nervio craneal derecho y encefalomacia córtico-subcortical resultantes del traumatismo craneoencefálico, y prótesis de cadera derecha por fractura de la misma. Refiere consumo ocasional de alcohol.

Tres meses antes de su ingreso en nuestro servicio presenta infección de prótesis de cadera, realizando recambio por separador y tratamiento antibiótico prolongado con metronidazol 500 mg cada 8 horas hasta 3 días antes de su consulta en Urgencias de nuestro centro, cuando completó el ciclo antibiótico pautado (76 días, dosis total 114 g).

Anamnesis

La paciente y sus acompañantes refieren cuadro de parestesias distales en las cuatro extremidades, de inicio larvado y de semanas de evolución en el momento de nuestra valoración inicial. A este síntoma, que va aumentando levemente de intensidad en el tiempo, se asocia disartria de curso insidioso, que se va haciendo más patente en los días previos a la consulta. Una semana previa al ingreso aparece imposibilidad para la marcha que achacan a debilidad en el miembro inferior izquierdo (el derecho ya presentaba debilidad en el contexto del recambio e infección protésica).

Exploración

- **Funciones cognitivas:** Consciente, orientada en persona, tiempo y espacio. Atenta. Lenguaje normofluente moderadamente disár-

trico. Realiza órdenes axiales y apendiculares simples, de 3 secuencias, condicionales y subordinadas. Nomina 6/6, repite sílabas, logotomos y frases largas. Mediatriz sin alteraciones. Similitudes y diferencias sin alteraciones, pensamiento ejecutivo íntegro, cierta impersistencia y fallos en patrones motores alternantes, desinhibición al go/no-go, no se objetivan reflejos de liberación frontal.

- **Pares craneales:** Reflejo amenaza presente bilateral, pupilas mióticas pero reactivas, ojo derecho en endotropia en posición primaria de la mirada, nistagmo horizontal en posición primaria de la mirada y levoversión extrema y nistagmo upbeat inagotable en mirada vertical. Hipoestesia facial izquierda, cierre palpebral izquierdo discretamente menos potente, contracción de platisma simétrica, elevación simétrica de velos palatinos y trapecios, protrusión lingual centrada.
- **Motor:** miembro superior derecho excava y pronas, sin claudicar, superior izquierdo sin alteraciones en maniobras antigravitatorias. Miembros inferiores movilizan en plano sin elevar contra gravedad. Reflejos miotácticos estílorradiales y bicipitales +++; tricipitales +/++, rotulianos ++/++, reflejo cutáneo-plantar extensor bilateral.
-Sensitivo: parestesias distales en miembros superiores e inferiores, artrocinética 0/8 en prueba de posición de falange distal en ambos miembros superiores e inferiores, hipopallestesia con gradiente ascendente en miembros inferiores, vibratoria conservada en miembros superiores.
- **Coordinación:** dismetría dedo-nariz-dedo en miembro superior izquierdo.

Pruebas complementarias

• **Resonancia magnética craneal:** Alteración de la señal simétrica en el mesencéfalo, fundamentalmente de los núcleos rojos (**Figuras 1** y **2**), y de las olivas bulbulares (**Figura 3**). Asociado hay leucopatía supratentorial subcortical bilateral simétrica (**Figuras 1** y **2**), y en rodilla y esplenio del cuerpo calloso. A descartar origen tóxicometabólico como primera opción, dados los antecedentes encefalopatía por metronidazol o encefalopatía de Wernicke. Secuelas por traumatismo craneoencefálico previo. Atrofia cerebral global.

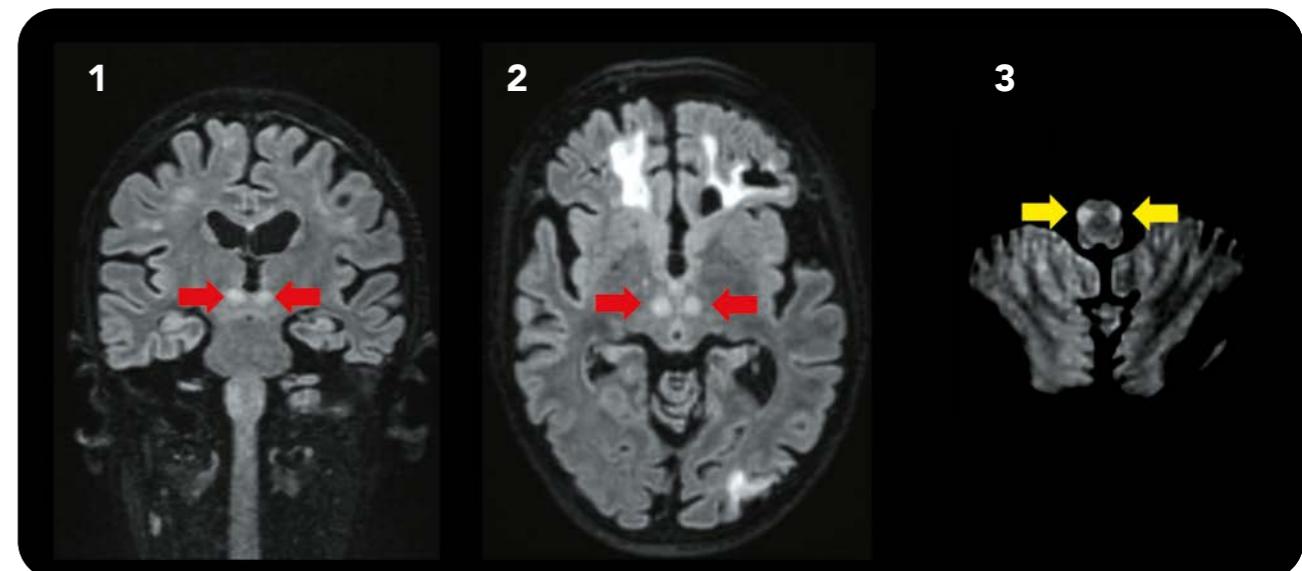
• **EMG (realizado en diferido tras alta hospitalaria):** valores dentro de la normalidad en conducciones motoras y amplitudes disminuidas en respuestas sensitivas de miembros inferiores.

Diagnóstico

Si bien inicialmente se planteó el diagnóstico diferencial con encefalopatía de Wernicke³ y se inició cobertura empírica con tiamina endovenosa, la paciente refería un consumo muy ocasional de alcohol y no se objetivaron datos de desnutrición en pruebas complementarias o a la anamnesis dirigida a familiares. En el contexto además de la presencia del metronidazol como desencadenante y los hallazgos de exploración (especialmente la polineuropatía) y las pruebas de imagen, esta hipótesis quedó razonablemente descartada ante la más probable de encefalopatía por metronidazol.

Evolución

Durante su estancia en planta, la paciente muestra mejoría progresiva y mantenida hasta encontrarse en su situación basal a excepción de nis-



Figuras 1,2 y 3. Imágenes de RM en secuencia FLAIR (coronal, **Figura 1**, y axial, **Figuras 2 y 3**) con hiperintensidad bilateral de núcleos rojos (flechas rojas), núcleos olivares superiores (flechas amarillas) y sustancia blanca subcortical.

DISCUSIÓN

tagmo sutil que agota y persistencia de datos de polineuropatía en la exploración sensitiva. Coincidente con esta mejoría es el abandono del tratamiento con metronidazol.

La encefalopatía y polineuropatía por metronidazol son entidades todavía por definir con exactitud en su espectro clínico, y poco conocidas en nuestro medio debido a su baja incidencia. Son, por contra, síndromes que si se detectan a tiempo y se realiza una pronta retirada del metronidazol resultan en la mayoría de los pacientes reversibles y no producen secuelas a largo plazo. En este punto radica la importancia de su detección.

La revisión de casos como el de nuestra paciente nos ayuda a configurar un cuadro semiológico ante el que sospechar la toxicidad por este antibiótico, diagnóstico que se puede apoyar en las características lesiones en resonancia magnética y la frecuente polineuropatía asociada. En algunos trabajos se ha propuesto, a propósito de la afectación de sistema nervioso periférico, un umbral de dosis total de metronidazol de 42g⁴. Por encima del mismo, el riesgo de presentar polineuropatía aumentaría considerablemente. En el momento actual no se han podido estimar los umbrales de dosis por encima de los cuales aumenta el riesgo de toxicidad a nivel del sistema nervioso central.

CONCLUSIÓN

La encefalopatía y polineuropatía por metronidazol son entidades infrecuentes, con presentación clínica en ocasiones larvada y poco específica, pero con datos en las pruebas complementarias que son característicos. La pronta detección del cuadro clínico y la rápida suspensión del fármaco pueden modificar sustancialmente el pronóstico de los pacientes ya que, al retirarlo de forma precoz, la mayoría de los pacientes presenta mejoría espontánea, volviendo a su situación basal.

Más estudios son necesarios para la mejor caracterización del síndrome clínico y para la estimación de un umbral de dosis a partir del cual aumente de forma significativa el riesgo de toxicidad del sistema nervioso central.

Bibliografía seleccionada

1. Sørensen CG, Karlsson WK, Amin FM, Lindelof M. Metronidazole-induced encephalopathy: a systematic review. *J Neurol*. 2020 Jan;267(1):1-13. doi: 10.1007/s00415-018-9147-6. Epub 2018 Dec 7. PMID: 30536109.
2. Kim E, Na DG, Kim EY, Kim JH, Son KR, Chang KH. MR imaging of metronidazole-induced encephalopathy: lesion distribution and diffusion-weighted imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007 Oct;28(9):1652-8. doi: 10.3174/ajnr.A0655. Epub 2007 Sep 20. PMID: 17885234.
3. Hou W, Yiin RSZ, Goh CK. Metronidazole induced encephalopathy: case report and discussion on the differential diagnoses, in particular, Wernicke's encephalopathy. *J Radiol Case Rep*. 2019 Sep 30;13(9):1-7. doi: 10.3941/jrcr.v13i9.3739. PMID: 32184926; PMCID: PMC7060011.
4. Goolsby TA, Jakeman B, Gaynes RP. Clinical relevance of metronidazole and peripheral neuropathy: a systematic review of the literature. *Int J Antimicrob Agents*. 2018 Mar;51(3):319-325. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.08.033. Epub 2017 Sep 5. PMID: 28887203.



INTRODUCCIÓN

COMA Y FIEBRE EN UN PACIENTE PROVENIENTE DE NIGERIA: MÁS ALLÁ DE LA INFECCIÓN

Autores: Patricia Garay Albízuri; Daniel Pérez Gil; Iñigo Corral Corral.

Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

Ante un paciente proveniente de un país subsahariano que se presenta de forma aguda con fiebre y bajo nivel de conciencia, los primeros diagnósticos a considerar son las infecciones del sistema nervioso central (SNC): meningitis bacteriana, tuberculosis, complicaciones de la infección por el VIH o malaria cerebral. Sin embargo, en algunos casos datos concretos de la exploración general, como puede ser la presencia de lesiones en la piel, permiten la orientación hacia un diagnóstico más inesperado.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Un varón de 55 años fue traído a urgencias desde el aeropuerto, tras volar desde Nigeria, con bajo nivel de conciencia, incontinencia urinaria y fiebre de 38.5º. El paciente era natural de Nigeria, residente en España, y entre sus antecedentes constaban hipertensión arterial y diabetes en tratamiento. El paciente viajaba solo, por lo que no se pudo obtener información sobre la posible presencia de otros síntomas los días previos.

Exploración Física

- TA: 200/110 mmHg. FC: 114 lpm. SO2: 98%. Tª: 38.5º. No evidencia externa de TCE.
- **Sequedad de piel y mucosas.** Eupneico respirando aire ambiente.
- **Exploración neurológica.** Tendencia al sueño, desorientado, con respuesta ocular y verbal a la llamada, obedece órdenes complejas y nomina sin parafasias. No alteración de pares craneales ni nistagmus. Moviliza las cuatro extremidades simétricamente. Reflejos miotáticos presentes y simétricos. Cutáneo-plantar flexor bilateral. No signos meníngeos.
- **Auscultación cardíaca:** rítmico. No se auscultan soplos
- **Auscultación pulmonar:** Murmullo vesicular conservado, sin ruidos sobreañadidos.
- **Abdomen:** blando, depresible, no doloroso a la palpación. No masas ni megalías. No signos de irritación peritoneal.
- **Extremidades:** no edema ni signos de trombosis venosa. Pústulas con base eritematosa, no claramente foliculares, confluentes en lagos pustulosos en región pretibial y antebrazo derecho. En dorso de ambos pies presenta ampollas, tensas, de contenido seroso, sin base eritematosa. No lesiones de rascado.

Evolución

Se inicia tratamiento empírico con Piperacilina/Tazobactam, Levofloxacino y Aciclovir. Al cabo de 48 horas, el paciente presenta pérdida

de fuerza en hemicuerpo izquierdo y desviación de la mirada hacia la derecha. Posteriormente, comienza con crisis focales en miembro inferior izquierdo, con desconexión del medio. El EEG demostró estatus epiléptico, por lo que fue trasladado a la Unidad de Cuidados Intensivos e intubado. Las crisis epilépticas se controlaron con anticonvulsivantes pero el paciente permaneció en coma arreactiva desde entonces.

Pruebas Complementarias

- **Analítica:** Glucosa: 389 mg/dl; Creatinina: 1.6 mg/dl; Urea: 62 mg/dl, PCR: 290.1. Resto de parámetro bioquímicos sin alteraciones; Procalcitonina: 0.3. Hemograma normal (9.940 leucocitos con 77.3% neutrófilos). Coagulación normal salvo fibrinógeno: 740. pH: 7.49. pO2: 56; pCO2: 37; HCO3: 28.2; TCO2: 29.3; BEb: 4.7; BEecf: 4.9; SBC: 28.4; SO2: 91.2%.
- **LCR:** Leucocitos Normal; Hematíes Normal., Glucosa 187 (plasma 274 mg/dl, cociente 0.68), Proteinorraquia: 82.7 mg/dL.
- **Estudios microbiológicos:** hemocultivos, urocultivo, serologías de VIH, VHB, VHC, sí-

filis y dengue; negativos en sangre. Malaria (antígeno, gota gruesa y frotis en sangre periférica) negativos. Estudios microbiológicos en LCR negativos

- **Estudios de autoinmunidad:** negativos, a destacar, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) negativos.
- **TC craneal:** hipodensidades subcorticales de predominio posterior y áreas hipodensas en ambos centros semiovales.
- **RMN craneal:** numerosos infartos lacunares y extensas áreas de leucopatía vascular. Múltiples focos de restricción en difusión. En secuencias de hemosiderina hemorragias puntiformes petequiales difusas, bilaterales, a nivel supra e infratentorial (**Figura 1**).
- **TC body:** sin hallazgos destacables.
- **Ecocardiograma transesofágico:** sin alteraciones.
- **Biopsia cutánea:** Intenso infiltrado neutrofílico salpicado en la dermis con imágenes de vasculitis necrotizante en vasos capilares y de mediano calibre. (**Figura 2**)

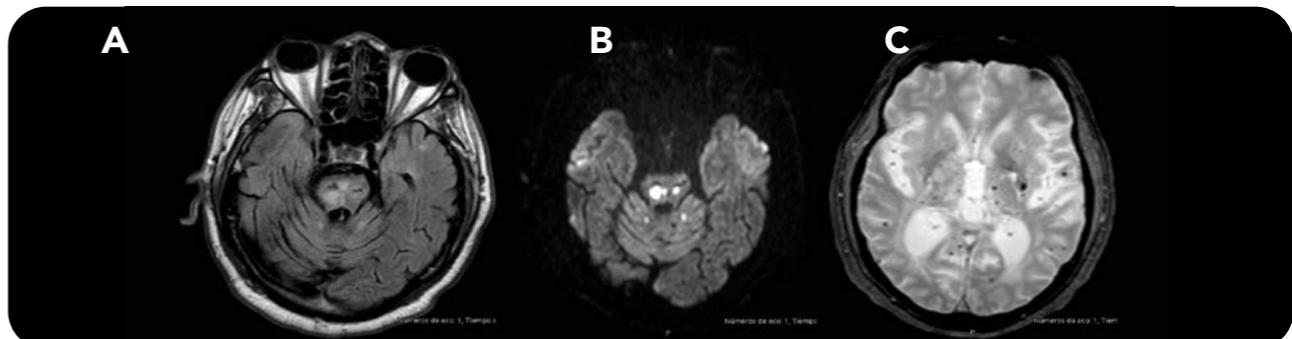


Figura 1. RMN craneal. A) Secuencia T2 FLAIR. Múltiples lesiones en ambos hemisferios. B) Secuencia DWI. Lesiones restrictivas en difusión localizadas en tronco cerebral y cerebelo. C) Secuencia Hemosiderina. Múltiples focos hemorrágicos en ambos hemisferios.

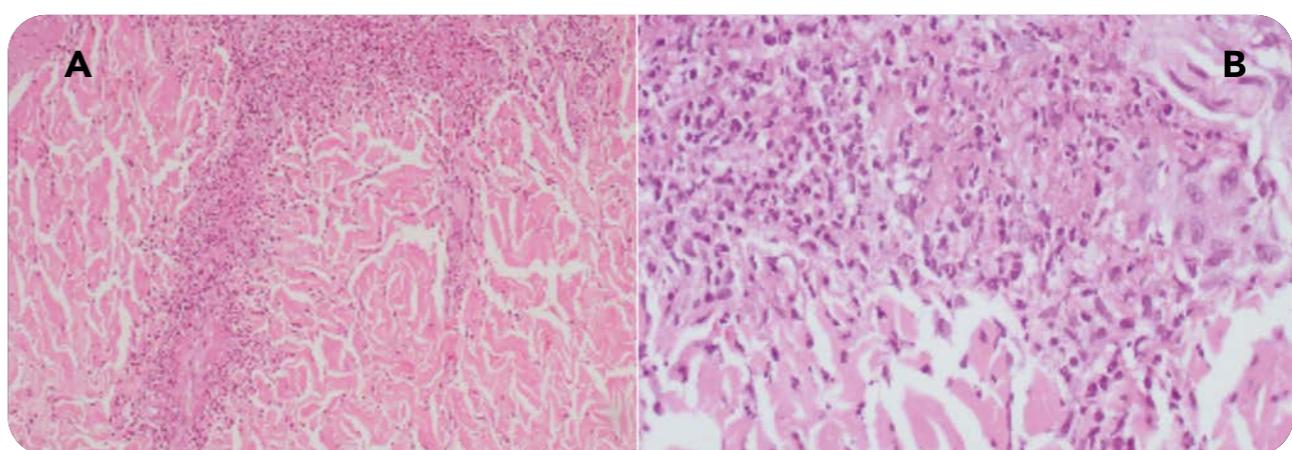


Figura 1. Biopsia de piel. A) Vaso dérmico con gran infiltrado celular y destrucción de la pared (H-E x100). B) Detalle del vaso donde se demuestra infiltrado polimorfonuclear y necrosis fibrinoide del vaso, indicativos de vasculitis necrotizante (H-E x 400).

DISCUSIÓN

Diagnóstico

Vasculitis necrotizante sistémica tipo poliarteritis nodosa (PAN) con afectación del SNC.

Tratamiento

Una primera dosis de ciclofosfamida y pulsos de 3 días de 1 g de metilprednisolona, con profilaxis para Pneumocystis. No se apreció ningún cambio neurológico. Se descartó una segunda dosis de ciclofosfamida por la situación neurológica, y finalmente el paciente falleció al cabo de 51 días del ingreso.

En este paciente se sospechó inicialmente infección del SNC. Tras la TC craneal se realizó punción lumbar que descartó meningitis. Igualmente se descartó malaria en urgencias. Se inició tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro y aciclovir a la espera de los resultados microbiológicos, que resultaron negativos. A raíz de los resultados de la RM craneal se sospechó un cuadro de vasculitis, que posteriormente se confirmó en la biopsia de piel. Las múltiples lesiones vasculíticas en tronco cerebral y ambos hemisferios explican la alteración en el nivel de conciencia del paciente.

De acuerdo con los criterios del American College of Rheumatology de 1990 al caso del paciente cumple criterios diagnósticos de PAN, ya que presenta de 3 de los 10 posibles: TA diastólica >90mmHg, elevación de los niveles de urea >40 mg/dl (53 mg/dl) o insuficiencia renal con creatinina >1.5 mg/dl (1.6 mg/dl) y biopsia de pequeño o mediano vaso con infiltrado de polimorfonucleares¹. Además, el paciente no presentó ninguno de los criterios de exclusión para este diagnóstico (glomerulonefritis, hemorragia alveolar, asma, ANCA+ o crioglobulinemia), características que orientan más al diagnóstico de poliangeítis microscópica².

La poliarteritis nodosa (PAN) es una vasculitis necrotizante sistémica, descrita inicialmente en 1866 por Kussmaul y Maier. Se trata de una enfermedad rara, que principalmente afecta a personas de edad media, entre los 40 y los 60 años. La prevalencia estimada es alrededor de 31 casos/millón de habitantes¹. Lo más frecuente es que sea idiopática, pero también se han descrito asociaciones con agentes infecciosos, principalmente el VHB, pero también con el VHC y VIH³.

Clásicamente afecta a vasos de mediano calibre, siendo más rara la afectación de pequeño calibre. La manifestación neurológica más frecuente es la mononeuritis múltiple, que llega a presentarse en el 70% de los casos, y es rara la afectación del SNC (2-10%). La afectación del SNC es un factor de mal pronóstico, asociado a mayor mortalidad como se confirmó en este paciente^{2,4}.

CONCLUSIÓN

Todo paciente que acude a urgencias con bajo nivel de conciencia debe presentar un acercamiento diagnóstico global, valorando la anamnesis, la exploración física y las pruebas complementarias iniciales que puedan orientar a un origen sindrómico (infeccioso, metabólico, etc.) Dentro de los diagnósticos más excepcionales se encuentra la PAN, una vasculitis sistémica típicamente ANCA negativa y sin afectación pulmonar. En ese caso, la clave diagnóstica residió en las manifestaciones en la piel.

Bibliografía seleccionada

1. Forbess L, Bannykh S. Polyarteritis Nodosa. *Rheum Dis Clin N Am.* 2015;41:33-46.
2. de Boysson H, Guillevin L. Polyarteritis Nodosa Neurologic Manifestations. *Neurol Clin.* 2019;37:345-57.
3. Watts RA, Robson J. Introduction, epidemiology and classification of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32:3-20.
4. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Toumelin PL. The Five-Factor Score Revisited: Assessment of Prognoses of Systemic Necrotizing Vasculitides Based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) Cohort. *Medicine (Baltimore).* 2011;90:19-27.

AGRADECIMIENTOS

A las Dras. Rosario Carrillo y Carmen García del Real del Servicio de Anatomía Patológica por realizar el estudio anatomicoatológico de la piel y aportar las imágenes de la figura 2.



INTRODUCCIÓN

CASO CLÍNICO

SÍNDROME DE COLA DE CABALLO AGUDO DE CAUSA NO QUIRÚRGICA: EL PRONÓSTICO SIGUE SIENDO TIEMPO-DEPENDIENTE

Autor: **Manuel García Ruiz.**

Coautor: **Leonardo Portocarrero Sánchez.**

Supervisor: **Ricardo C. Ginestal López.**

Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

El síndrome de cola de caballo es una patología infrecuente pero potencialmente urgente, dado que el tiempo entre la instauración de la clínica y el inicio del tratamiento puede tener implicaciones en el pronóstico. Entre sus posibles causas se encuentra el síndrome de Elsberg, entidad de escasa incidencia que comprende aquellos casos de radiculitis lumbosacra bilateral, aguda o subaguda, con o sin afectación del cono medular, en relación con infección por herpesvirus.

Anamnesis

Varón de 23 años, con múltiples relaciones sexuales de riesgo como único antecedente relevante, que a los pocos días de haber cargado peso en una mudanza acude a urgencias por sensación de debilidad en la pierna derecha al caminar, sin ningún otro síntoma. En la exploración no se objetiva focalidad neurológica, por lo que se decide alta a domicilio.

A los tres días, el paciente vuelve a urgencias, esta vez aquejando sensación de debilidad en ambas piernas, de hormigueo en las plantas de ambos pies y de acoramiento en la región perianal, así como dificultad subjetiva para contraer el esfínter durante la micción y para lograr la erección.

Exploración

En la exploración se evidencia debilidad muscular simétrica, tanto proximal como distal, en ambos miembros inferiores, siendo el paciente incapaz de ponerse de puntillas o de talones, con importante limitación funcional de la marcha. Los reflejos rotulianos y aquileos están abolidos, y el reflejo cutáneo plantar es flexor bilateral. Asimismo, presenta hipoestesia tactoalgésica leve en la región perianal, junto con hiperestesia en la planta de ambos pies. El resto de la exploración neurológica es normal. En la exploración general no existen hallazgos que puedan sugerir patología sistémica.

Sindrómicamente, el cuadro clínico se trata de una paraparesia simétrica proximal y distal con datos de afectación de segunda motoneurona, con hipoestesia "en sillín" y afectación de esfínteres, de curso agudo. Topográficamente, las principales posibilidades a considerar son una mielopatía lumbosacra o una radiculopatía de la cola de caballo, pudiendo tratarse de forma más remota de una polineuropatía sin afectación de miembros superiores. Etiológicamente, el curso clínico agudo sugiere una causa inflamatoria o infecciosa, mientras que el antecedente de haber cargado peso recientemente apunta a un mecanismo lesional compresivo. En base a ello, se decide realizar una resonancia magnética dorsolumbar con carácter urgente como primera prueba diagnóstica.

Pruebas complementarias

En la resonancia magnética, la secuencia T1 tras administración de contraste evidencia un realce difuso de aspecto lineal en las raíces de la cola de caballo, sin observarse engrosamientos nodulares, alteraciones estructurales ni afectación medular (**Figura 1**). Una vez descartado de forma razonable el mecanismo compresivo, se llevan a cabo un análisis de sangre completo, un estudio de autoinmunidad, un test rápido de VIH en sangre, una PCR de SARS-CoV-2 en exudado nasofaríngeo, una serología y una punción lumbar. El resultado de esta última es de 14 leucocitos/mm³ de predominio mononuclear que impresionan de cuadro reactivo inespecífico en el análisis citométrico y citológico, 75 mg/dl de glucosa con una glucemia simultánea de 118 mg/dl y 92 g/dl de proteínas, todo ello compatible con las posibilidades inflamatoria o infecciosa antes planteadas; al microscopio tras tinción de Gram no se observan microorganismos. El análisis de sangre y el estudio de autoinmunidad no presentan hallazgos significativos, el test rápido de VIH y la PCR SARS-CoV-2 son negativos, y la serología está inicialmente pendiente, por lo que tomando en consideración el antecedente de relaciones sexuales de riesgo y la ausencia de repercusión sistémica del cuadro, se decide iniciar tratamiento con aciclovir + ceftriaxona + azitromicina ante la posibilidad de infección por microorganismo viral o no viral atípico.



Figura 1. RM lumbosacra, corte sagital, secuencia T1 post-contraste mostrando realce lineal difuso en las raíces de la cola de caballo

En los siguientes días se obtiene el resultado de los estudios restantes, hallándose unas IgM e IgG de citomegalovirus positivas y siendo negativos tanto el resto de la serología (incluyendo VIH) como las PCR de virus neurotropos en líquido cefalorraquídeo.

Diagnóstico

Síndrome de Elsberg por citomegalovirus, según criterios diagnósticos de Savoldi et al (**Tabla 1**)¹.

Evolución

Tras tres días de tratamiento antimicrobiano, en ausencia de cualquier mejoría clínica y ante la presencia de una patología discapacitante en un paciente joven sin comorbilidades, se decide suspender la ceftriaxona y la azitromicina e iniciar tratamiento con metilprednisolona un gramo al día durante cinco días, manteniéndose el aciclovir hasta cumplir catorce días de tratamiento antiviral. A los tres días de haber iniciado la terapia corticoidea, el paciente comienza a mejorar clínicamente, y cuatro días después de haber finalizado el tratamiento con metilprednisolona, es capaz de caminar con normalidad, pudiendo mantenerse de puntillas y de talones durante más de diez segundos, y las alteraciones tanto sensitivas como autonómicas se han resuelto por completo.

Definido por laboratorio: (A1 o A2) y B5

Definido clínicamente: A1 o A2; B1 y dos de B2-B4; B1 y B2 (si concomitantes)

Probable clínicamente: A1 o A2; B1 y uno de B2-B4

Possible clínicamente: A1 o A2; uno de B1-B4

A1. Vacilación o retención urinaria; incontinencia intestinal; estreñimiento severo

A2. Realce de cola de caballo en RM; radiculopatía en EMG

B1. Evolución aguda o subaguda, progresión en menos de 3 meses, no recaída

B2. Síntomas coexistentes o recientes de infección por herpesvirus

B3. Mielitis en cono (clínica y/o en RM)

B4. Pleocitosis en LCR

B5. Infección documentada por herpesvirus (PCR o cultivo en LCR; IgM en suero)

Tabla 1. Criterios diagnósticos de síndrome de Elsberg (adaptado de Savoldi et al)¹.

DISCUSIÓN

La patología de la cola de caballo combina dos factores que obligan al neurólogo a un manejo cuidadoso de dicha entidad: por una parte, su escasa frecuencia, lo que requiere una sospecha diagnóstica fundamentada en la anamnesis y la exploración, y por otra, su potencial para generar discapacidad en relación al tiempo de evolución, que la convierte en una situación clínica "tiempo-dependiente". Por ello, es necesario conocer los datos que nos pueden orientar a su reconocimiento, así como aquellos que nos pueden permitir diferenciarla de otras patologías similares.

La manifestación clínica más frecuente es el dolor, generalmente de tipo radicular, que puede ser tanto unilateral como bilateral. El resto de manifestaciones clínicas puede tener lugar a varios niveles: a nivel motor y sensitivo, puede producirse una afectación variable de la musculatura y de los dermatomas de los miembros inferiores, al ser tributarios de las raíces lumbosacras que componen la cola de caballo; y a nivel autonómico, puede generarse una afectación aislada o combinada de la inervación somática, produciendo dificultad para la contracción de la musculatura esfinteriana voluntaria, y/o de la inervación parasimpática, ocasionando retención a nivel vesical, intestinal o mixta, así como alteración de la función eréctil². Asimismo, la patocronia es variable, pudiendo presentar tanto un curso fulminante como uno más larvado en el seno de una radiculopatía crónica.

El principal criterio diagnóstico del síndrome de la cola de caballo es la afectación autonómica, ya sea a nivel de la micción, de la defecación, de la función sexual o de todas ellas; otro criterio, aunque controvertido, es la mencionada hipoestesia "en sillín", correspondiente a las regiones perineal y perianal³. De cara al diagnóstico diferencial, los datos que orientan específicamente a una afectación de la cola de caballo son: ausencia de clínica en miembros superiores y de nivel sensitivo torácico; paraparesia flávida con reflejos disminuidos o abolidos y reflejos cutaneoplantares flexores; y alteración sensitiva en la región proximal de los miembros inferiores y/o en la región del "sillín"⁴.

En lo referente a la etiología, la causa más frecuente es la discogénica, pero el espectro de posibilidades es amplio, pudiendo deberse a una causa vascular, inflamatoria, infecciosa, tóxica, neoplásica o estructural no discogénica³. La prueba diagnóstica principal ante un síndrome de cola de caballo es una resonancia magnética urgente, con el fin de valorar la necesidad de cirugía, teniendo especialmente mal pronóstico aquellos pacientes que presentan una retención aguda de orina al diagnóstico. Además, aquellos pacientes que aún no cumplen ningún criterio diagnóstico pero cuya presentación clínica (afectación extensa y/o bilateral) sugiera una afectación esfinteriana inminente, tienen indicación de resonancia magnética con carácter urgente, por el mismo motivo⁵.

Entre las causas infrecuentes de síndrome de cola de caballo se encuentra el síndrome de Elsberg, que engloba aquellos casos de radiculitis lumbosacra bilateral, aguda o subaguda, con o sin afectación del cono medular, en relación con infección por herpesvirus. El diagnóstico se establece en base a los criterios de Savoldi et al (**Tabla 1**)¹. A pesar de la escasa cuantía de casos descritos en la literatura, el síndrome de Elsberg aparece como un cuadro con recuperación potencialmente pobre y, por ello, fuente de discapacidad funcional importante. En consecuencia, el tratamiento, según la revisión realizada por estos mismos autores, consiste en el uso de aciclovir, incluso de forma empírica en ausencia de demostración de infección viral (dada la baja sensibilidad de los tests), y, posiblemente, corticoides. En este sentido, cabe destacar la excelente respuesta de nuestro paciente a altas dosis de metilprednisolona, su-

giriendo la participación de un mecanismo inflamatorio además del presumiblemente infeccioso en la fisiopatología del cuadro.

CONCLUSIONES

- El síndrome de cola de caballo es una patología infrecuente pero potencialmente urgente, por lo que su diagnóstico requiere un alto índice de sospecha.
- La presencia de cualquier criterio diagnóstico del síndrome de cola de caballo indica

Bibliografía seleccionada

1. Savoldi F, Kaufmann TJ, Flanagan EP, Toledano M, Weinshenker BG. Elsberg syndrome A rarely recognized cause of cauda equina syndrome and lower thoracic myelitis. Neurol Neuroimmunol Neurolflammation. 2017;4(4).
2. Korse NS, Pijpers JA, van Zwet E, Elzevier HW, Vleggeert-Lankamp CLA. Cauda Equina Syndrome: presentation, outcome, and predictors with focus on micturition, defecation, and sexual dysfunction. Eur Spine J. 2017 Mar 1;26(3):894–904.
3. Fraser S, Roberts L, Murphy E. Cauda Equina Syndrome: A Literature Review of Its Definition and Clinical Presentation. Arch Phys Med Rehabil. 2009 Nov;90(11):1964–8.
4. Goodman BP. Disorders of the Cauda Equina. Contin Lifelong Learn Neurol. 2018 Apr 1;24(2, Spinal Cord Disorders):584–602.
5. Deniz K, Pararajasingham J. Cauda Equina Syndrome. InnovAiT Educ Inspir Gen Pract.



la realización de una resonancia magnética urgente de cara a valorar la necesidad de cirugía en caso de una etiología compresiva, por ser la de mayor riesgo inmediato de deterioro funcional irreversible.

- Una causa rara de síndrome de cola de caballo es el síndrome de Elsberg, en relación con una infección por herpesvirus. Su tratamiento debe ser precoz, sugiriéndose el uso de aciclovir, empírico en ausencia de demostración de infección vírica, potencialmente asociado, si no hay adecuada mejoría clínica, a tratamiento corticoideo.

INTRODUCCIÓN

PIENSA EN LA DISMETRÍA DEL PENSAMIENTO

Autor Principal: **Jorge Gómez Corral.**
 Coautores: **Fernando Pérez Trapote.**
 Supervisor: **Francisco Javier Buisan Catevilla.**
 Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Hasta los años 90, en los que se comienza a formar la hipótesis de la "dismetría del pensamiento"¹, se consideraba que la función del cerebelo se limitaba prácticamente a la modulación de los sistemas motor y vestibular. Desde entonces, estudios de neuroimagen funcional, de conectividad anatómica y clínicos, señalan la existencia topográfica de un "cerebelo cognitivo" en el lóbulo posterior (VI, VII, IX) y un "cerebelo afectivo" en vermis posterior y núcleos fastigios². El conjunto de alteraciones en las funciones superiores debidas a lesiones de circuitos cerebelosos conforman el Síndrome Cognitivo-Afectivo Cerebeloso (SCAC), una entidad a día de hoy infrarepresentada en la literatura y frecuentemente ignorada en la práctica clínica.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Se presenta el caso de una mujer zurda, de 35 años, estudiante de Grado en Economía y diagnosticada de Degeneración Cerebelosa Paraneoplásica (DCP) con un total de 3 meses de evolución clínica.

El diagnóstico se había realizado tras objetivar clínica motora de extremidades izquierdas, ataxia de la marcha y nistagmo multidireccional junto a positividad en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR) para anticuerpos anti-Yo con neuroimagen normal y masas ováricas bilaterales, de las cuales se estaba completando el estudio oncológico. Recibió tratamiento con corticoides a altas dosis, inmunoglobulinas intravenosas y rehabilitación, sin mostrar mejoría.

En este contexto, se detecta un deterioro cognitivo insidioso y progresivo que motiva valoración dirigida.

Exploración

La paciente presentaba un nistagmo multidireccional, horizontorrotatorio izquierdo en posición primaria de la mirada y restricción a la supraversión. Presentaba dismetría de extremidades izquierdas y marcha atáxica.

Además, destacaba una afectación de funciones superiores multi-dominio, no presente al debut del cuadro vestibular y motor que había motivado la primera consulta médica. Se realizó un Test de Stroop y un Trail Making Test con valores marcadamente patológicos según valores de referencia ajustados (**Tabla 1**). Se realizó también el Test del Reloj a la Orden mostrado (**Figura 1**). Los hallazgos exploratorios del examen de funciones superiores, desglosados por dominios, fueron los siguientes:

- **Ejecutivo:** Velocidad de procesamiento enlentecida. Pérdida de flexibilidad mental e inhibición de conductas automáticas. Discalculia. Incapacidad para realizar tareas ejecutivas motoras y verbales complejas. Reducción de memoria de trabajo.

- **Lenguaje:** Disprosodia. Agramatismo. Hipofluencia mixta de predominio fonémico.
- **Visuoconstructiva:** Déficit visuo-motor (interferido por ataxia de miembro dominante) y de integración espacial.
- **Atencional:** Déficit para atención sostenida y selectiva. Digit span directo alterado en 6 e inverso en 3.
- **Afectivo:** Indiferencia hacia su situación clínica. Tendencia a la labilidad emocional.
- **Memoria:** Fijación y recuerdo diferido dentro de la normalidad.

Pruebas complementarias

La resonancia magnética craneal fue normal, sin lesiones estructurales ni realces patológicos. El estudio de LCR mostró una pleocitosis aislada (13 leucocitos), sin otras alteraciones bioquímicas ni detección de líneas celulares sugerentes de malignidad.

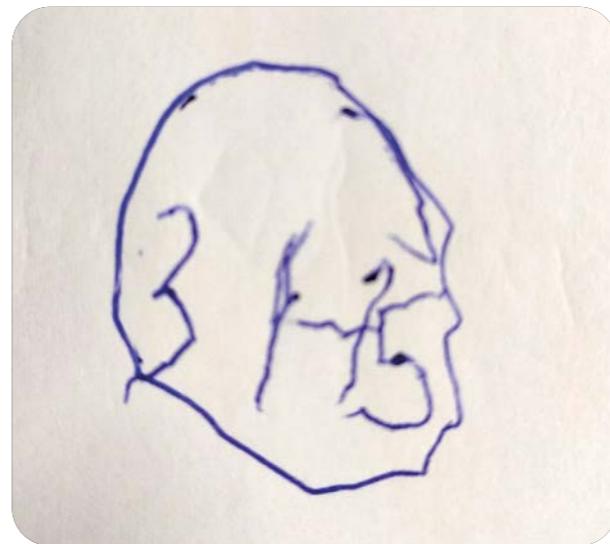


Figura 1. Test del reloj a la orden con las siguientes instrucciones: "Me gustaría que dibujara un reloj en esta hoja, colocara todos los números en la esfera y situara las manecillas marcando las tres menos cuarto". La paciente ignora parcialmente las instrucciones y dibuja una hora incorrecta.

Test de Stroop P=59, C=46, PC=28
 Interferencia -33 (-10, +10)

Trail Making TMT-A 125s (<P10)
Test (TMT) TMT-B 216s (<P10)

Tabla 1. Test neurocognitivos realizados a la paciente.

Se completó el estudio de extensión con una Tomografía por Emisión de Positrones – Tomografía Computarizada marcada con 18F-fluorodesoxiglucosa (PET-TC 18F-FDG) que mostró captación patológica a nivel ovárico bilateral, en cadenas ganglionares pélvicas bilaterales e implantes peritoneales (**Figura 2**).

Finalmente, una biopsia de aguja gruesa de una adenopatía ilíaca mostró morfología y perfil inmunohistoquímico concordante con carcinoma seroso de alto grado de origen tubo-ovárico.

Diagnóstico

Síndrome Cognitivo-Afectivo Cerebeloso secundario a Degeneración Cerebelosa Subaguda Paraneoplásica por anti-Yo asociada a carcinoma seroso de ovario de alto grado estadío IIIB.

Evolución

Tras valoración del caso por parte del comité de tumores la paciente recibió quimioterapia neoadyuvante (Carboplatino + Paclitaxel) con

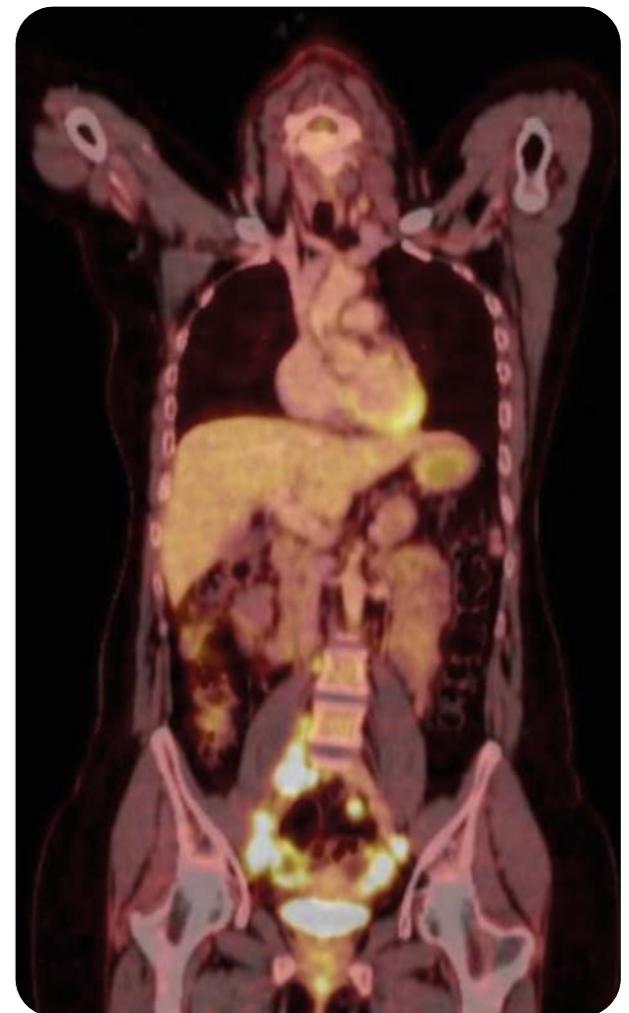


Figura 2. PET-TC 18F-FDG de la paciente que muestra captación en ambos ovarios, cadenas ganglionares pélvicas e implantes peritoneales.

respuesta bioquímica y radiológica. Pese a ello, el cuadro neurológico empeoró. Su capacidad para comunicarse decayó progresivamente hasta la emisión de lenguaje telegráfico y pérdida de la modulación del ánimo presentando risas inmotivadas y aplanamiento afectivo. El agravamiento de la ataxia la hizo dependiente de silla de ruedas para los desplazamientos. Durante la evolución presentó también crisis focales motoras que se controlaron con Ácido Valproico en monoterapia. Posteriormente se cambió a Levetiracetam por potenciales interacciones con quimioterápicos.

Se repitió la resonancia magnética craneal y estudio de LCR, descartando de nuevo carcinomatosis leptomeníngea y otras etiologías. Se sometió a laparoscopia exploratorio-terapéutica realizando histerectomía con doble anexectomía, con resección incompleta.

En el postoperatorio inmediato la paciente presentó una mejoría modesta tanto de su cuadro motor como cognitivo-afectivo, recuperando parcialmente funcionalidad de miembros superiores y expresando deseo vital con planificación a medio plazo. Sin embargo, esta mejoría fue transitoria y la progresión de la enfermedad hizo que al mes la paciente se encontrara prácticamente mutista, con abulia intensa y ataxia grave que la volvió completamente dependiente para actividades básicas de la vida diaria.

El pronóstico neurológico condicionó la interrupción del tratamiento oncológico activo y derivación a Cuidados Paliativos domiciliarios. Cuatro meses tras la intervención, diez en total desde el debut del cuadro, la paciente falleció.

DISCUSIÓN

La DCP por anticuerpos anti-Yo, también conocido como anticuerpo citoplasmático de células de Purkinje (PCA-1), es un síndrome inmunomediado asociado comúnmente a tumores ginecológicos. La conjunción de disfunción cerebelosa global y grave de curso subagudo, neuroimagen normal, detección del anticuerpo y de la neoplasia subyacente permiten el diagnóstico de esta entidad³.

Diferentes déficits en funciones ejecutivas (destacando memoria de trabajo, flexibilidad y planificación), integración visuoespacial, lenguaje (con agramatismo, disProsodia e hipofluencia) y afecto (aplanamiento, desinhibición, labilidad e incongruencia anímica) se reportan frecuentemente como clínica “adicional” a la DCP. Este patrón es el mismo que caracteriza al SCAC y se ha interpretado en este contexto como respuestas exageradas/dismiñuidas a estímulos externos o internos comparables a respuestas hipermétricas/hipométricas.

Las menciones a este síndrome en la literatura han seguido un incremento exponencial desde su descripción, pero siguen siendo bajas para la frecuencia con la que nos enfrentamos a patología cerebelosa. Hasta la fecha, sólo hemos identificado un caso en la literatura de DCP por anti-Yo en el que las alteraciones en las funciones superiores reciban el diagnóstico de SCAC.

CONCLUSIÓN

Debemos ser conscientes del cambio de paradigma que ha supuesto la definición del SCAC a la hora de evaluar, tratar y pronosticar a los pacientes que sufren de patología cerebelosa. La cognición y el afecto son aspectos fundamentales de la condición humana y tienen un gran impacto en la calidad de vida de nuestros pacientes.

Bibliografía seleccionada

- Schmahmann JD. Dysmetria of thought: clinical consequences of cerebellar dysfunction on cognition and affect. *Trends Cogn Sci*. 1998 Sep 1;2(9):362-71. doi: 10.1016/s1364-6613(98)01218-2. PMID: 21227233.
- Argyropoulos GPD, van Dun K, Adamaszek M, Leggio M, Manto M, Masciullo M, Molinari M, Stoodley CJ, Van Overwalle F, Ivry RB, Schmahmann JD. The Cerebellar Cognitive Affective/Schmahmann Syndrome: a Task Force Paper. *Cerebellum*. 2020 Feb;19(1):102-125. doi: 10.1007/s12311-019-01068-8. PMID: 31522332; PMCID: PMC6978293.
- Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J,

Giometto B, Grisold W, Honnorat J, Smitt PS, Vedeler Ch, Verschueren JJ, Vincent A, Voltz R. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Aug;75(8):1135-40. doi: 10.1136/jnnp.2003.034447. PMID: 15258215; PMCID: PMC1739186.

Le May M, Dent S. Anti-Yo antibody-mediated paraneoplastic cerebellar degeneration associated with cognitive affective syndrome in a patient with breast cancer: a case report and literature review. *Curr Oncol*. 2018 Dec;25(6):e585-e591. doi: 10.3747/co.25.4106. Epub 2018 Dec 1. PMID: 30607127; PMCID: PMC6291278.



"EDEMAS EN MIEMBROS INFERIORES POR ACÚMULO DE COBRE": DIAGNÓSTICO TARDÍO DE ENFERMEDAD DE WILSON

Autoras: Alicia González Martínez; Gemma Reig Roselló.
Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

La Enfermedad de Wilson (EW) es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen ATP7B que codifica un transportador de cobre intracelular ATPasa, expresado principalmente en los hepatocitos. La pérdida de la función de ATP7B da como resultado anomalías en el metabolismo del cobre, con una reducción de la excreción hepática de cobre biliar, una disminución de la incorporación de cobre en la ceruloplasmina¹ y la acumulación de cobre en muchos órganos y tejidos, entre ellos el cerebro.

La mayoría de los pacientes tiene entre 5 y 25 años en el momento del diagnóstico, pero la enfermedad se puede reconocer en edades más avanzadas, incluso se han descrito casos más allá de la quinta década de la vida². Las manifestaciones de la enfermedad son diversas, destacando la afectación hepática y manifestaciones neuropsiquiátricas por su frecuencia. La enfermedad hepática tiene un espectro amplio de expresión que va desde una elevación asintomática de las transaminasas hasta una cirrosis hepática descompensada o una insuficiencia hepática aguda grave; la enfermedad neurológica generalmente se manifiesta en pacientes con hepatopatía histológicamente avanzada, aunque a veces sin síntomas, y se caracteriza por la presencia de disartria, ataxia, disfagia, temblor o distonía, que pueden aparecer de forma aislada o combinados entre sí; la presencia de alteraciones psiquiátricas como depresión, pérdida del control emocional, desinhibición o mal rendimiento escolar, suelen estar presentes en el momento del diagnóstico, es raro que aparezcan antes que los síntomas neurológicos, siendo infrecuentes como primera manifestación de la enfermedad más allá de los 40 años^{1,3}.

El diagnóstico se basa en la combinación del cuadro clínico con diversas pruebas bioquímicas, ya que ninguna prueba de forma aislada es diagnóstica. La detección de anillos de Kayser-Fleischer por depósito de cobre, niveles bajos de ceruloplasmina en sangre, niveles elevados de cobre en la orina y el hígado, signos de enfermedad hepática y / o neurológica y cambios histológicos asociados en el hígado son diagnósticos de esta enfermedad¹. El tratamiento temprano es importante para evitar la progresión de la enfermedad ya que si no se trata, produce invariablemente una discapacidad grave y la muerte².

Anamnesis

Mujer de 52 años, sin factores de riesgo vascular ni hábitos tóxicos, intervenida quirúrgicamente de carcinoma mucinoso de ovario, con diagnóstico de bipolar desde los 30 años sin tratamiento en el momento actual, en seguimiento por Hematología por pancitopenia en contexto de posible síndrome mielodisplásico, con embarazo y desarrollo psicomotor normales, sin antecedentes familiares de interés, enfermera de profesión, que consulta por edemas en miembros inferiores.

La paciente presenta hinchazón de ambos tobillos, en ausencia de cambios tróficos, lesiones cutáneas o dolor de meses de evolución. No se acompaña de dolor torácico, palpitaciones ni disnea, no aumento de peso ni disminución de diuresis. Refiere, además, inestabilidad de la marcha que no ha condicionado caídas, presenta entelectimiento del habla de inicio incierto, posiblemente desde la infancia, sin temblor, disfagia o distonía, por lo que no había consultado nunca.

Ante edema en miembros inferiores se realiza análisis sanguíneo en el que se objetiva pancitopenia conocida, y elevación de enzimas hepáticas con alteración de la coagulación no presente en analíticas previas, junto con hipoalbuminemia. La paciente niega antecedente de consumo de enólico, hepatitis infecciosa en la infancia, o fármacos hepatotóxicos, por lo que se completa estudio con marcadores de autoinmunidad, que son negativos y fibroscan que demuestra fibrosis avanzada, cirrosis Child A (6 puntos).

Ante paciente de edad media con cirrosis hepática criptogénica, trastorno psiquiátrico (trastorno bipolar) y neurológico (disprosodia y ataxia de la marcha), se sospecha EW, por lo que se solicita cobre en sangre que se encuentra disminuido, confirmando el diagnóstico.

Exploración

Buen estado general, consciente y alerta eupneica en reposo.

Auscultación cardiopulmonar anodina.

Abdomen blando y depresible, sin dolor a la palpación ni signos de irritación peritoneal

Leves edemas en miembros inferiores.

Exploración neurológica: orientada globalmente, nomina, repite y comprende órdenes sencillas y complejas. Disartria escándida con marca-dia disprosodia. No asimetría facial. Movimientos oculares extrínsecos conservados sin alteraciones ni nistagmo, isocoria y normorreactividad. Campimetría por confrontación sin alteraciones ni extinción. No alteraciones en otros nervios craneales bajos. Fuerza conservada en cuatro extremidades sin alteración en maniobras de mínima paresia, reflejos osteotendinosos vivos en cuatro extremidades de manera simétrica.

No alteraciones sensitivas ni extinción sensitiva. Hipopallestesia leve en miembros inferiores, no en miembros superiores. No signos meníngeos. Romberg inestable sin clara lateralización. Leve bradicinesia en tapping sin rigidez. Marcha levemente atáxica.

Pruebas complementarias

- Análisis de sangre:** Hb 12 mg/dL, leucocitos 1.74 miles/mm³, plaquetas 45 miles/mm³, INR 1.5, Creatinina 1.08 mg/dL, FG 56mL/min/1.73 m², albúmina 3.1 g/dL, bilirrubina 1.24 mg/dL, GGT 48 U/L, GOT 51 U/L, GPT 26 U/L. LDH 256 U/L. Ácido úrico 1.7 mg/dL. Vitamina B12 903 g/dL. Cobre sérico 49 ug/dL (límite 80-155), ceruloplasmina 7 mg/dL, transferrina 194 mg/dL, cobre en orina: 400.9.
- Biopsia de médula ósea:** Síndrome mielodisplásico de bajo riesgo.
- Marcadores de autoinmunidad y tumorales:** ANA, ANCA, anti-DNA, triple tejido, anti LKM1 microsomas hígado y riñón, antimitochondriales y antimúsculo liso normales, anticélulas parietales gástricas negativos, alfa-fetoproteína 3.4.

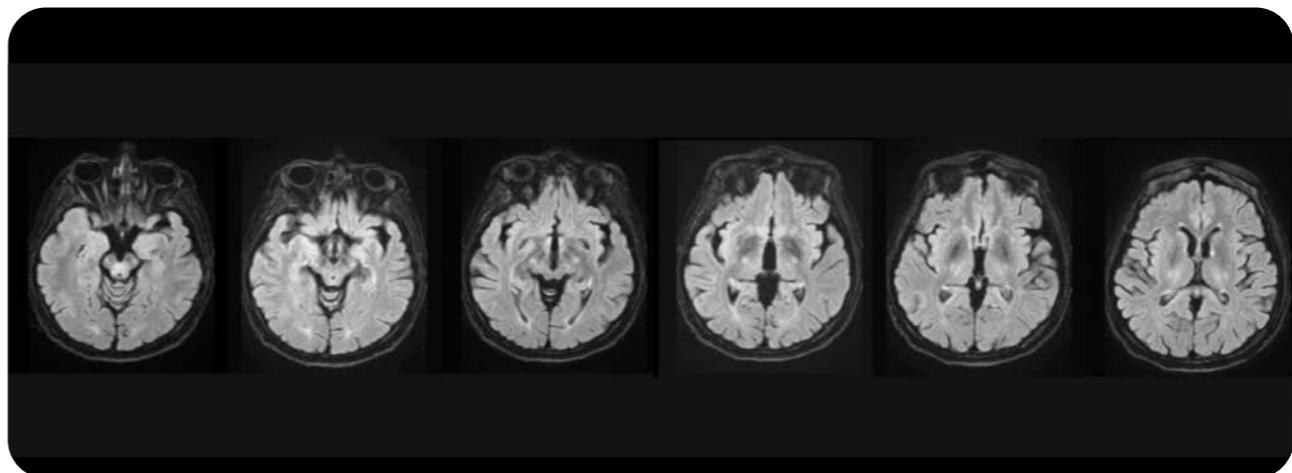


Figura 1. Resonancia magnética cerebral en mujer de 52 años con enfermedad de Wilson. Reconstrucción multiplanar (MPR) en la que se observan hiperintensidades de señal en T2 en mesencéfalo, protuberancia y pedúnculos cerebelosos superiores, con signos de discreta atrofia mesencefálica y protuberancial, marcada atrofia pontomesencefálica y en menor medida cortical global supratentorial en paciente con enfermedad de Wilson

- **Proteinograma:** normal
- **Fibroscan:** fibrosis grado IV.
- **TC gástrico:** varices esofágicas. Esplenomegalia 22 cm. Trombosis de rama izquierda de la porta.
- **Resonancia magnética cerebral 18/10/2020:** Hipointensidad de señal en secuencias T2 e hiperintensidad de señal en secuencias T1 de ambos globos pálidos. Hiperintensidades de señal en T2 en mesencéfalo, protuberancia y pedúnculos cerebelosos superiores, con signos de discreta atrofia mesencefálica y protuberancial. Marcada atrofia pontomesencefálica y en menor medida cortical global supratentorial. Leve adelgazamiento de folias cerebelosas.
- **Fondo de ojo:** papillas de coloración normal de bordes nítidos, anillo de Kayser-Fleischer 360 en ambos ojos, mayor en el limbo superior córnea, esclerosis incipiente de cristalino, Presión intraocular 14/12 mmHg.

Diagnóstico

- Enfermedad de Wilson con afectación hepática y neurológica

Evolución

Tras confirmación diagnóstica, se inició tratamiento con acetato de zinc y dieta baja en cobre, evitando el consumo de hígado y vísceras, chocolate (cacao), nueces, setas, legumbres y moluscos y mariscos. La paciente presenta buena tolerancia a la mediación y se encuentra actualmente estable.

DISCUSIÓN

El diagnóstico de EW más allá de los 50 años, como ha ocurrido en nuestra paciente, es infrecuente². Sin embargo, el presente caso clínico pone de manifiesto la importancia que tiene mantener un alto nivel de sospecha de la enfermedad en edades tardías en casos de cirrosis hepática criptogénica, cuya primera manifestación puede ser edemas por disminución de la presión oncótica, y patología neuropsiquiátrica, como es el caso de nuestra paciente.

En pacientes con afectación hepática el diagnóstico puede realizarse en presencia de anillo de Kayser-Fleischer y ceruloplasmina sérica baja (< 20 mg/dl), como nuestro caso. El anillo de Kayser-Fleischer es prácticamente invariable en pacientes con clínica neurológica, sin embargo, sólo está presente en menos del 50% de los que tienen únicamente enfermedad hepática. La excreción urinaria de cobre en orina de 24 horas superior a 100 µg/24 h está presente en la mayoría de los pacientes², también en el presente caso, si bien no es necesaria para el diagnóstico.

La EW produce una acumulación no selectiva de cobre en diversas regiones del cerebro, que se observan en la RMN cerebral. Se postula que el compromiso del núcleo dentado del cerebelo y del globo pálido puede explicar la presencia de ataxia en estos pacientes; además, la desmielinización profunda por toxicidad del cobre sugiere que el daño de los tractos cerebelosos contribuye a la fisiopatología, siendo el equilibrio y la coordinación un producto de circuitos complejos que involucran los ganglios basales, el cerebelo, la corteza cerebral, las vías motoras periféricas y sensoriales⁴.

El tratamiento de esta enfermedad se basa en la utilización de quelantes del cobre para movilizarlo de los sitios donde se acumula y promover su excreción, así como de sales zinc para bloquear su absorción intestinal, siendo el trasplante hepático el tratamiento de elección en los pacientes con hepatopatía fulminante, así como en los que llegan a la cirrosis descompensada². En nuestro caso, con el fin de reducir un empeoramiento neurológico secundario a la movilización de cobre, se decidió administración de acetato de zinc como tratamiento inicial, el cual es seguro y bien tolerado en la mayoría de los pacientes paucisintomáticos o asintomáticos. Se cree que la combinación de zinc con trientina podría ser una opción en esta paciente dada la presencia de síntomas neurológicos y hepáticos, la cual ha demostrado reducir la necesidad de trasplante hepático en los prime-

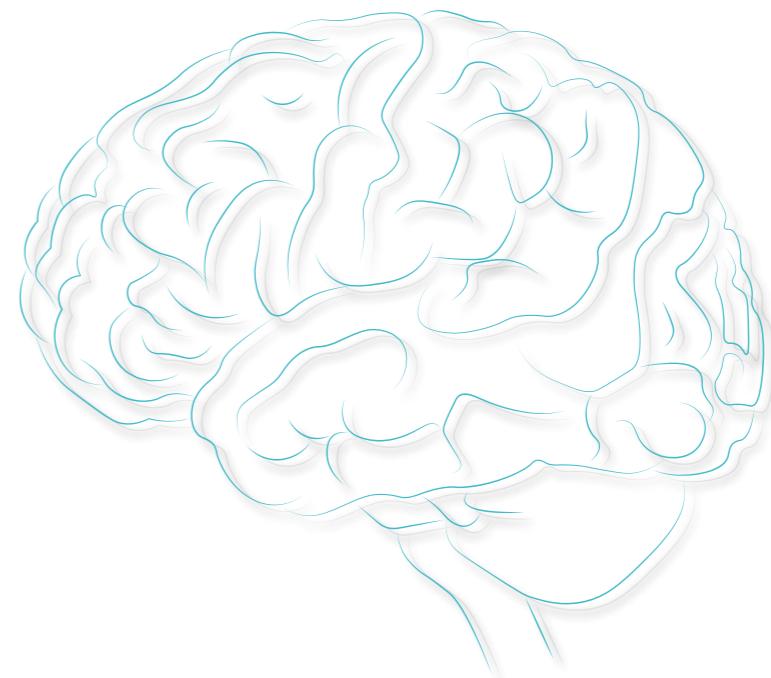
ros y reduciendo el riesgo de empeoramiento de los síntomas neurológicos en los segund⁵.

CONCLUSIÓN

El diagnóstico de la EW a edades tardías es posible, siendo la presencia de edemas en miembros inferiores un motivo de consulta posible en estos pacientes. La presencia de patología psiquiátrica (trastorno bipolar) y signos neurológicos anormales (diartria y ataxia), especialmente en presencia de cirrosis hepática, debe hacernos sospechar una esta enfermedad, incluso en edades avanzadas. Es importante establecer un diagnóstico precoz e iniciar tratamiento de forma temprana para mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Bibliografía seleccionada

1. Mulligan C, Bronstein JM. Wilson Disease: An Overview and Approach to Management. Neurol Clin. mayo de 2020;38(2):417-32.
2. Weitzman E, Pappo O, Weiss P, Frydman M, Haviv-Yadid Y, Ben Ari Z. Late onset fulminant Wilson's disease: A case report and review of the literature. World J Gastroenterol WJG. 14 de diciembre de 2014;20(46):17656-60.
3. Garakani A. Commentary on «A New Onset of Mania in a 49-Year-Old Man: An Interesting Case of Wilson Disease». J Psychiatr Pract. noviembre de 2020;26(6):510-7.
4. Ortiz JF, Morillo Cox Á, Tambo W, Eskander N, Wirth M, Valdez M, et al. Neurological Manifestations of Wilson's Disease: Pathophysiology and Localization of Each Component. Curr Opin Neurol. 2012;25(1):12-7.
5. Chen J-C, Chuang C-H, Wang J-D, Wang C-W. Combination Therapy Using Chelating Agent and Zinc for Wilson's Disease. J Med Biol Eng. 2015;35(6):697-708.



INTRODUCCIÓN

LESIONES HEMORRÁGICAS CEREBRALES DE ETIOLOGÍA INHABITUAL

Primer autor: Guillermo González Ortega.

Segunda autora: Paloma Martín Jiménez.

Adjunta supervisora: Paula Salgado Cámaras.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

En el abordaje de la patología neurológica urgente es esencial el reconocimiento precoz de las entidades tratables, pues la demora terapéutica puede conllevar graves secuelas en los pacientes. Para ello, es necesario mantener una actitud diagnóstica proactiva y disponer de un conocimiento amplio de las enfermedades con tratamiento disponible, tanto de su forma de presentación habitual como de otras más atípicas.

CASO CLÍNICO

Desarrollo del caso

Varón de 72 años, con antecedentes personales de hipertensión arterial, meningitis bacteriana en la infancia sin secuelas, estenosis de canal lumbar y adenocarcinoma de próstata Gleason 4+3 localmente agresivo sin diseminación metastásica, intervenido mediante prostatectomía radical y en tratamiento activo con triptorelina semestral y sesiones de radioterapia local. Presentaba una buena situación cognitiva y funcional basal, así como un buen apoyo familiar.

Acudió a urgencias en una primera ocasión por un cuadro fluctuante de dos días de evolución, en el que alternaba períodos de desorientación y respuestas incoherentes con otros en los que permanecía asintomático. Afebril y con constantes en rango en todo momento, en la valoración entonces realizada se objetivó la presencia de cierta bradipsiquia y desorientación temporal leve, sin otra focalidad neurológica asociada. Dentro del estudio complementario, la analítica sanguínea con hemograma, bioquímica y hemostasia, la radiografía de tórax, la PCR de SARS-CoV2 y el estudio de orina fueron normales, y en la TC craneal se objetivó únicamente una lesión hiperdensa aislada en la insula izquierda, sin captación de contraste a ningún nivel, que fue interpretada como un foco hemorrágico intraparenquimatoso en posible relación con la presencia de un cavernoma subyacente [Figura 1]. La evolución espontánea del paciente fue hacia la recuperación completa de su situación basal, por lo que se le ofreció el alta hospitalaria e inicio de seguimiento ambulatorio.

Dos días más tarde, consultó de nuevo por persistencia del cuadro, momento en el que se solicitó valoración por neurología. Durante su estancia en urgencias, se mantuvo con las constantes en rango a excepción de un pico febril aislado de 37,9°C, que no se reprodujo en tomas posteriores. La exploración física resultó completamente normal. A nivel neurológico, se evidenció una importante alteración del estado mental, con una marcada desorientación temporoespacial, inatención y bradipsiquia, y la emisión de un discurso incomprendible con obediencia errática de órdenes sencillas, sugerentes de un trastorno del lenguaje subyacente. No se objetivaron signos meníngeos ni otra focalidad. Una nueva analítica sanguínea mostró una leve hiponatremia de 128 mEq/l y linfofopenia de 300x10⁶ cél/μl sin otras alteraciones acompañantes. Se realizó una nueva TC craneal que evidenció la aparición de nuevos focos hemorrágicos intraparenquimatosos con

edema asociado en el lóbulo temporal izquierdo, además del insular previamente visualizado [Figura 2], motivo por el que se solicitó una resonancia magnética urgente.

Evolución y resultados

El estudio con resonancia magnética cerebral [Figura 3] mostró una alteración de señal en secuencias T2 y FLAIR a nivel del córtex temporal izquierdo e insular bilateral con afectación acompañante de sustancia blanca, restricción cortical en secuencias de difusión, focos de transformación hemorrágica y captación cortical y leptomeñingea tras la administración de contraste en las

zonas afectas, sugerentes de encefalitis límbica bilateral. Se realizó una punción lumbar, con presión de apertura normal y obtención de un líquido cefalorraquídeo (LCR) claro, con 5 células/μl, 2400 hematíes/μl, glucorraquia normal e hiperproteína-rraquia de 1,3 g/l. El estudio microbiológico del LCR confirmó la positividad con técnica PCR para DNA de virus herpes simple tipo 1 (VHS-1), con diagnóstico final de meningoencefalitis herpética hemorrágica. Se instauró tratamiento con aciclovir intravenoso con mejoría progresiva del estado mental. Un EEG descartó la presencia de un estatus no convulsivo secundario como contribuyente a la clínica del paciente.

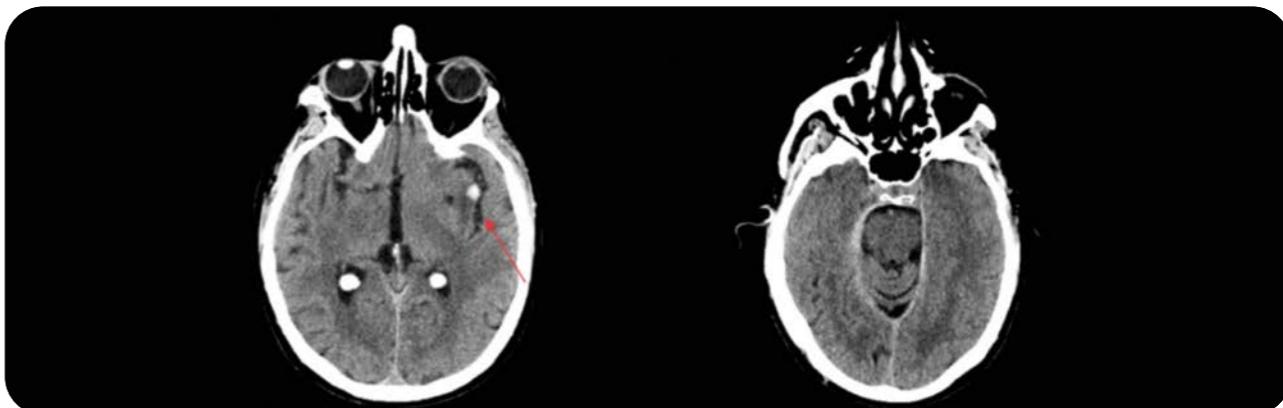


Figura 1. TC craneal en la primera visita del paciente. Foco hemorrágico aislado insular izquierdo.

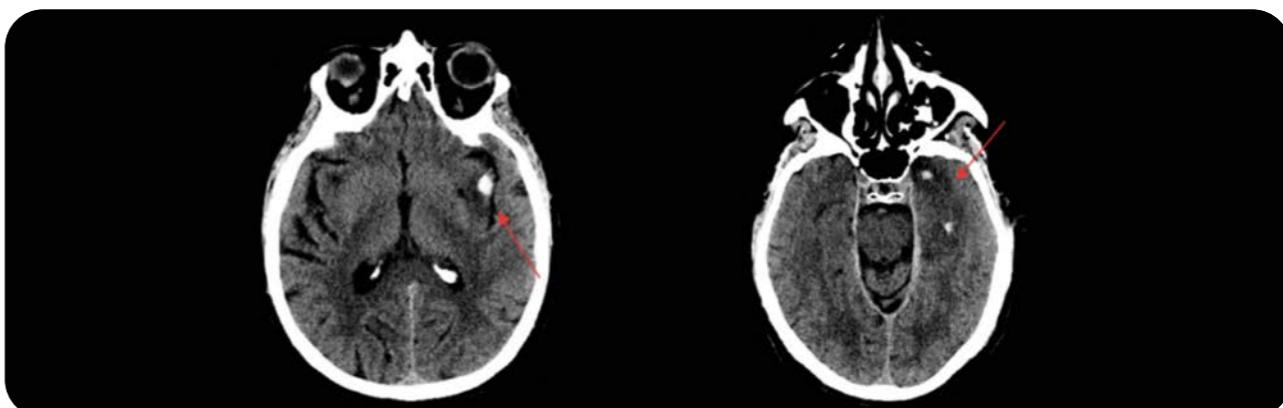


Figura 2. TC craneal en la segunda visita del paciente. Aparición de nuevos focos hemorrágicos a nivel temporal izquierdo con edema asociado.

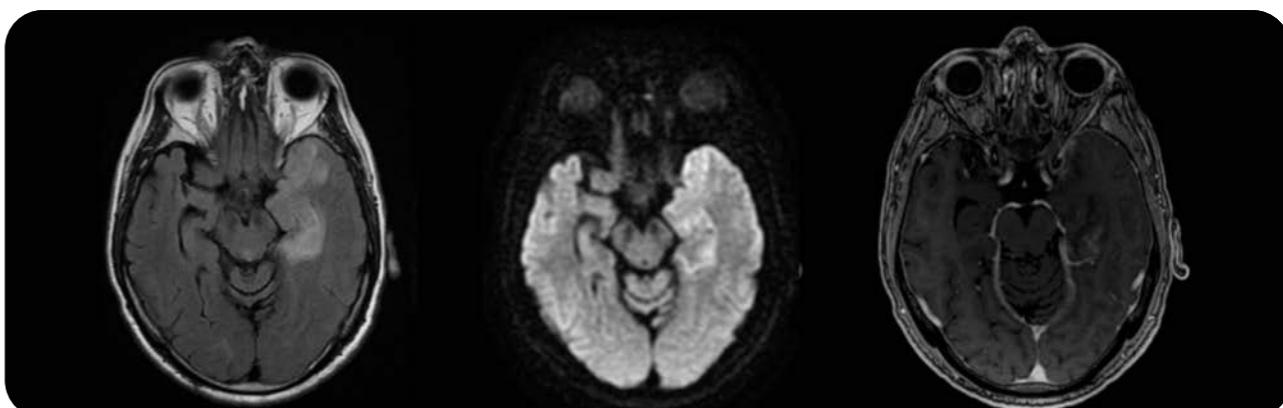


Figura 3. RM cerebral (secuencias FLAIR, difusión y T1 con contraste). En imagen, lesión temporal izquierda con restricción a la difusión y captación de contraste.

DISCUSIÓN

La encefalitis por virus herpes simple es la causa más frecuente de encefalitis vírica en el ser humano, siendo el VHS-1 el principal agente implicado en el adulto¹. Se trata de un cuadro muy grave, que asocia una importante morbimortalidad en ausencia de tratamiento, por lo que su identificación y manejo precoces tienen un gran impacto en el pronóstico de los pacientes². La presentación clínica típica es la de un cuadro agudo encefálico y febril, con o sin focalidad asociada, con datos sugerentes de infección en el LCR y hallazgos típicos en neuroimagen, que incluyen generalmente la afectación de uno o ambos lóbulos temporales con la posible implicación de otras estructuras límbicas². Sin embargo, no son infrecuentes las presentaciones pauci-sintomáticas o atípicas, que pueden disminuir el índice de sospecha diagnóstica del cuadro.

Histopatológicamente, la infección por virus herpes en el sistema nervioso central se presenta como un proceso necrotizante con infiltrado inflamatorio perivascular y edema, pudiendo asociar focos de microhemorragia en el parénquima cerebral³. Pero, si bien el carácter hemorrágico asociado a la infección herpética es manifiesto en el abordaje clínico habitual, con la presencia de hematíes en el LCR, los hallazgos radiológicos que sugieren hemorragia están presentes tan solo en el 2,7% de los pacientes, siendo aún más infrecuente su presentación en forma de hematomas organizados⁴.

Los hematomas intraparenquimatosos secundarios a la infección herpética suelen desarrollarse en las regiones de encefalitis⁵. Generalmente se presentan tras la primera semana del diagnóstico, como complicación clínica o como un hallazgo radiológico incidental, aunque en aproximadamente un tercio de los casos pueden estar presentes desde el inicio⁵. El síndrome clínico de debut de los pacientes con infección herpética y hemorragia asociada suele ser el encefálico, pudiendo o no asociar manifestaciones clínicas derivadas del hematoma en función de su volumen y localización⁵. Sin embargo, la ausencia de un cuadro clínicamente sugestivo, unido a la presencia de un hematoma desde su inicio, pueden derivar en una falta de sospecha clínica y, con ello, condicionar una demora diagnóstica y terapéutica en estos pacientes. Por este motivo, y dada la ausencia de un contexto epidemiológico específico (la encefalitis por herpes puede presentarse a cualquier edad y sin aparente relación con el grado de inmunosupresión)¹, es necesario considerar la infección herpética como una potencial causa de hemorragia intraparenquimatosa, focal o multifocal, más aún si se presenta en regiones límbicas propias de la afectación por el virus.

CONCLUSIÓN

La encefalitis por virus herpes simple puede asociar, desde el inicio del cuadro, lesiones hemorrágicas intraparenquimatosas, con predominio en las regiones límbicas y en especial en el lóbulo temporal. Debe considerarse la encefalitis herpética como causa de hemorragia intraparenquimatosa en pacientes sin una etiología clara y dentro de un contexto clínico-radiológico compatible, dado que la demora terapéutica implica un incremento en la morbimortalidad.

Bibliografía seleccionada

1. Tyler, K. L. (2018). Acute Viral Encephalitis. *New England Journal of Medicine*, 379(6), 557–566. <https://doi.org/10.1056/nejmra1708714>
2. Bradshaw, M. J., & Venkatesan, A. (2016). Herpes Simplex Virus-1 Encephalitis in Adults: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Neurotherapeutics*, 13(3), 493–508. <https://doi.org/10.1007/s13311-016-0433-7>
3. Rodríguez-Sainz, A., Escalza-Cortina, I., Guio-Carrión, L., Matute-Nieves, A., Gómez-Beldarrain, M., Carbayo-Lozano, G., & García-Monco, J. C. (2013). Intracerebral hematoma complicating herpes simplex encephalitis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 115(10), 2041–2045. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.06.016>
4. Modi, S., Mahajan, A., Dharaiya, D., Varelas, P., & Mitsias, P. (2017). Burden of herpes simplex virus encephalitis in the United States. *Journal of Neurology*, 264(6), 1204–1208. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8516-x>
5. Hauer, L., Pikiela, S., Schulte, E. C., Sztriha, L. K., Nardone, R., & Sellner, J. (2019). Cerebrovascular manifestations of herpes simplex virus infection of the central nervous system: A systematic review. *Journal of Neuroinflammation*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1409-4>



VARÓN DE 66 AÑOS CON MONOPARESIA PROXIMAL AGUDA, APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA A LA TOPOGRAFÍA LESIVA

Autora: María Isabel Laespada García.

Coautora: Paloma Martín Jiménez.

Adjunta supervisora: Sara Llamas Velasco.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Ante un cuadro de monoparesia aguda aislada con escasos datos semiológicos adicionales, el diagnóstico diferencial de la localización lesiva puede tornarse extenso y el despistaje de causas potencialmente tratables se convierte en prioridad.

Anamnesis

Varón de 66 años con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipemia, obesidad, consumo de 4-5 cervezas diarias, SAHS grave con CPAP con regular cumplimiento e ictus isquémico cápsulo-lenticular derecho de etiología esclerohipertensiva sin secuelas a los 65 años.

Debido a una neumonía bilateral grave por SARS-CoV-2 requiere una hospitalización prolongada, precisando intubación, soporte ventilatorio en UCI y traqueostomía, con múltiples complicaciones posteriores (neumotórax, sepsis urinaria por Pseudomonas, bacteriemia asociada a catéter central, hemorragia digestiva por ulceración gástrica, etc.). En el seno de dicho ingreso se solicita valoración neurológica urgente por cuadro de instauración brusca 12h antes de debilidad en miembro superior derecho con hipoestesia asociada a nivel proximal de dicha extremidad, sin otros déficits acompañantes. El paciente describe dolor cervical de larga data con frecuente irradiación al brazo derecho, sin una notable exacerbación aguda. Niega traumatismos recientes. Cabe reseñar la realización esa misma mañana de una broncoscopia con mantenimiento de leve hiperextensión cervical durante la misma.

Exploración física

Tensión arterial 169/92 mmHg, frecuencia cardiaca 89 lpm, temperatura 36.8°C, saturación de O₂ basal 98%. Exploración sistémica anodina.

Exploración neurológica: Funciones superiores globalmente preservadas, con fonación limitada por traqueostomía pero sin elementos disfásicos. Pares craneales sin alteraciones. A nivel motor, tetraparesia proximal leve en contexto de miopatía del enfermo crítico sobre la que destaca una mayor debilidad en miembro superior derecho con BM 1/5 para abducción del hombro, 0/5 para flexoextensión del codo y 4+/5 en grupos musculares distales, siendo el balance de 5/5 global en el resto de extremidades, con reflejos derechos (bicipital, tricipital y estílorradial) abolidos en contraste con el resto (+/++++)+, sin clonus aquileo, con respuesta cutáneo-plantar flexora bilateral. A nivel sensitivo, parche de hipoestesia tactoalgésica en cara radial de brazo y antebrazo derecho (superponible a dermatoma C6) sin alteración sensitiva franca a otros niveles. Dismetria en brazo derecho no valorable por debilidad proximal. Marcha no explorada.

Pruebas complementarias

- TC craneal y angio-TC de troncos supraorticos:** Sin datos de patología intracraneal aguda. Específicamente, no se aprecian signos de lesión isquémica en territorio vascular frontera entre arterias cerebral anterior y media izquierdas. Estudio angiográfico sin estenosis significativa ni oclusión de grandes vasos. En la reconstrucción sagital de los cortes cervicales (**Figura 1**) se visualizan signos de hiperostosis anterior de los cuerpos vertebrales cervicales inferiores, así como una muy extensa calcificación del ligamento longitudinal posterior (LLP). En resumen, hallazgos compatibles con enfermedad de Forestier.
- RM cervical:** Hallazgos en relación con enfermedad de Forestier con marcada calcificación del LLP, que condiciona una importante estenosis de canal cervical. Rotura del disco-complejo anterior en segmento C5-C6 y tenue hipointensidad medular a ese nivel en relación con mielopatía asociada (**Figura 2**).

Diagnóstico

Mielopatía cervical de origen compresivo secundaria a enfermedad de Forestier.

Evolución

Valorado el caso por Neurocirugía, y teniendo en cuenta las comorbilidades y el mal estado general del paciente, se considera que los riesgos



Figura 1. TC cervical, reconstrucción sagital. Hiperostosis confluente anterior de las vértebras cervicales bajas y osificación del LLP (hallazgos compatibles con enfermedad de Forestier).

de la descompresión quirúrgica (posible inestabilidad del segmento intervenido tras laminectomía, dificultad de abordaje anterior del disco lesionado, SAHS grave, obesidad, paciente frágil tras ingreso prolongado, etc.) superan los potenciales beneficios por lo que se decide manejo conservador evitando movilizaciones cervicales bruscas. La evolución posterior del paciente la marca la estabilidad del déficit sensitivomotor en miembro superior derecho y la persistencia de dolor neuropático en ambas extremidades superiores manejado con pregabalina.

DISCUSIÓN

Ante un cuadro de debilidad proximal de una extremidad superior con respeto de fuerza a nivel facial/crural y con alteración sensitiva segmentaria acompañante, sería razonable buscar la lesión causal a nivel intracraneal en corteza perirrolándica contralateral al déficit o en sus proyecciones corticoespinales descendentes (presumiblemente en proximidad a la corteza donde la menor compactación de las fibras permite una semiología lesiva más selectiva), medular cervical ipsilateral o en sistema nervioso periférico en forma de multirradiculopatía/plexopatía braquial alta. La arreflexia en fase aguda no permite discernir categóricamente una localización central o periférica del daño, pudiendo justificarse por un estado transitorio de shock medular. Desde el punto de vista etiológico, dado el inicio aparentemente brusco, es prioritario el despistaje de



Figura 2. RM cervical, corte sagital. Osificación del LLP que condiciona una estenosis significativa del canal cervical y tenues cambios de señal medular a ese nivel en relación con mielopatía compresiva.

una lesión intracraneal vascular, sobre todo en clave de isquemia en territorio frontera entre arteria cerebral anterior y media contralateral al déficit (coincidente con el área de representación cortical de la parte proximal del miembro superior). Esta posibilidad queda razonablemente descartada por la normalidad del estudio vascular sin estenosis crítica ni oclusión carotídea y la ausencia de contexto hemodinámico. Las pruebas de imagen cervicales ofrecen la clave para el diagnóstico al mostrar un compromiso del canal medular cervical con hallazgos radiológicos compatibles con la enfermedad de Forestier.

La hiperostosis esquelética idiopática difusa (HEID), hiperostosis anquilosante o enfermedad de Forestier es un proceso degenerativo no inflamatorio consistente en la calcificación y osificación de ligamentos paravertebrales y entesis periféricas. Es más frecuente en varones a partir de los 40 años, con una prevalencia en torno al 4%¹. Su causa es desconocida. Las manifestaciones clínicas más frecuentes consisten en dolor y rigidez cervical, dorsal y/o lumbar, movilidad espinal progresivamente reducida y sintomatología derivada del efecto masa sobre estructuras cervicales anteriores (estridor, disfonía, disfagia, apnea obstructiva, etc.), siendo más excepcional el desarrollo de déficits neurológicos secundarios¹ (mielopatía compresiva en relación con la osificación del LLP, síndrome de Horner, parálisis del nervio laríngeo recurrente, compresión de arterias vertebrales, etc.). No obstante, los hallazgos radiológicos característicos pueden aparecer en ausencia de sintomatología. Estos consisten en osificaciones lineales confluentes en la superficie anterior de los cuerpos vertebrales con distribución típicamente torácica, y de forma menos frecuente cervical y lumbar. La osificación del LLP es un hallazgo menos usual que la calcificación del complejo ligamentario anterior, limitándose en caso de aparición casi exclusivamente a la columna cervical y pudiendo darse como un trastorno aislado o en asociación con HEID, espondilitis anquilosante o espondilosis degenerativa³. A nivel diagnóstico, la TC resulta más sensible para detectar calcificaciones, en especial la osificación del LLP, si bien la RM permite valorar una posible mielopatía asociada. El tratamiento generalmente consiste en manejo sintomático del dolor y fisioterapia, si bien determinadas situaciones (disfagia y compromiso de vía aérea, mielopatía compresiva por osificación del LLP, afectación radicular) pueden requerir un manejo quirúrgico.

CONCLUSIÓN

La HEID es una entidad poco común, con hallazgos radiológicos distintivos y clínica más frecuente de dolor, rigidez, disfagia y compromiso de la vía aérea por hiperostosis vertebral anterior. La aparición de déficits neurológicos secundarios es más excepcional y suele traducir la afectación adicional del complejo ligamentario posterior.

Bibliografía seleccionada

1. Anshori F, Hutami WD, Tobing SDAL. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) with ossification of the posterior longitudinal ligament (OPLL) in the cervical spine without neurological deficit, a case report. Ann Med Surg, 2020;60:451-455.
2. Koizumi S, Yamaguchi-Okada M, Namba H. Myelopathy due to multilevel cervical canal stenosis with Forestier disease. Neurol Med Chir (Tokyo), 2010; 50(10):942–945.
3. Satya K, Cho D, Lee S, et al. Ossification of the posterior longitudinal ligament: a review. Neurosurg Focus, 2011;30:E1.



INTRODUCCIÓN

ENCEFALITIS PARECE, GLIOBLASTOMA ES

Autor principal: Paloma Martín-Jiménez.

Coautora: Mariana Isabel Muñoz-García.

Supervisora: Marta González-Sánchez.

Servicio Neurología, Hospital 12 de Octubre, Madrid.

La encefalitis límbica autoinmune es una enfermedad neurológica caracterizada por una alteración cognitiva subaguda, síntomas neuropsiquiátricos y crisis epilépticas, asociado a hiperintensidad de señal en estructuras límbicas en la resonancia magnética (RMN) cerebral y/o pleocitosis linfocitaria en líquido cefalorraquídeo (LCR)¹. Es necesario realizar un diagnóstico diferencial con otras entidades como tumores, infecciones del sistema nervioso central, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, trastornos reumatólogicos y mitocondriales, entre otros². A continuación se presenta un caso de glioblastoma multiforme (GBM) que simula inicialmente una encefalitis límbica.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Mujer de 69 años con antecedente de mieloma múltiple diseminado de más de 10 años de evolución, en tratamiento activo con pomalidomida y corticoterapia (6^a línea). Acude por un cuadro de inicio agudo de afasia global y varios episodios autolimitados, de segundos de duración, consistentes en desconexión del medio, con movimientos cefálicos y rigidez mandibular, sugestivos de crisis focales. Asocia cefalea hemicraneal izquierda los días previos. Niega fiebre u otra clínica sistémica en la anamnesis dirigida.

Exploración

- Constantes en rango.** Exploración general anodina.
- Funciones superiores:** buen nivel de conciencia, lenguaje hipofluente, con bloqueos, parafasias y alguna jergafasia, compatible con afasia mixta. No nomina, no repite, solo obedece una orden sencilla (“cierre los ojos”).
- Resto de la exploración neurológica** (incluyendo pares craneales, fuerza, sensibilidad, coordinación y marcha) sin alteraciones.

Pruebas complementarias

- Analítica de sangre:** sin hallazgos reseñables, incluyendo serologías (VIH, lúes...) y perfil de autoinmunidad.
- PCR SARS-CoV-2:** negativa.
- ECG:** ritmo sinusal, sin alteraciones de la repolarización.
- TAC craneal:** sutil hiperdensidad en región temporal izquierda.
- Angio-TC de troncos supraaórticos:** sin datos de oclusión de gran vaso.
- EEG:** actividad epileptiforme muy frecuente en la región temporal izquierda con un patrón periódico fluctuante (sugiere un

patrón crítico-pericrítico). Lentificación focal temporal izquierda.

- RMN cerebral:** extensa afectación cortical temporal izquierda con afectación insular y frontobasal, consistente en un marcado engrosamiento cortical con hiperintensidad de señal que asocia un área de captación de contraste pseudonodular mal delimitada. Se observan también cambios postcrisis con afectación hippocampal izquierda con intensa restricción de la difusión (**Figura 1**). Estos hallazgos sugieren una encefalitis límbica como primera posibilidad.
- Punción lumbar:** presión de apertura 36 cmH2O. Citobioquímica sin hallazgos reseñables (no pleocitosis ni hiperproteinorraquia). PCR multiplex (VHS1, VHH-6, etc) negativa. Bandas oligoclonales y anticuerpos onconeuronales y de superficie en suero y LCR negativos.

Evolución

Ante la presencia de un estatus focal temporal izquierdo se inicia tratamiento antiepileptico

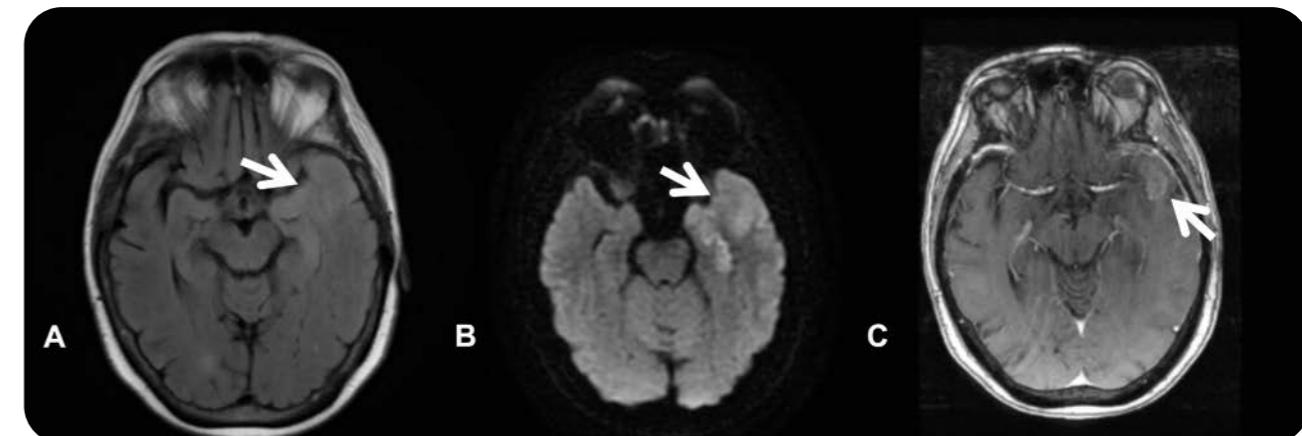


Figura 1. Primera RMN cerebral, cortes axiales. A. Secuencia Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR), engrosamiento cortical e hiperintensidad en región temporal izquierda. B. Secuencia de difusión, restricción hippocampal asociada a cambios postcrisis. C. Tras la administración de CIV, área de captación pseudonodular temporal izquierda.

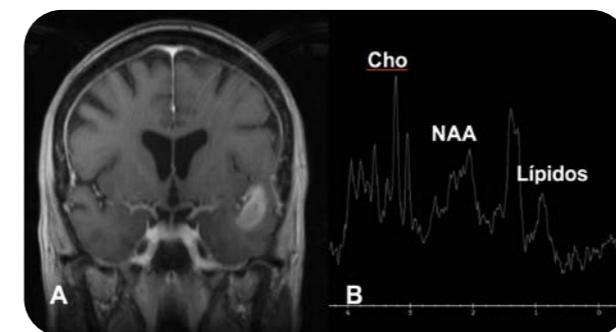


Figura 2. Segunda RMN cerebral. A. Corte coronal. Tras la administración de CIV, crecimiento de la lesión temporal izquierda, con nódulo captante. B. Espectroscopia, aumento del pico de colina (Cho), descenso de N-acetil-aspartato (NAA) y un pico de lípidos, sugestivo de tumor glial.

con levetiracetam 1500 mg/12h, lacosamida 200 mg/12h y clobazam 10 mg/24h, con resolución del mismo. Además, ante la primera RMN sugeritiva de probable encefalitis límbica, y tras haber descartado una etiología vírica con una PCR multiplex en LCR, se instaura tratamiento intravenoso con inmunoglobulinas. Los días sucesivos la paciente presenta una mejoría marcada del lenguaje, sin nuevos episodios de desconexión del medio. En evaluaciones posteriores se observa una alteración cognitiva de perfil amnésico y alucinaciones auditivas (escucha la TV de fondo aunque este apagada, silbidos, susurros, etc). Estos síntomas resultan congruentes con la topografía temporal medial de la lesión y la afectación del área auditiva primaria. A pesar de la mejoría clínica de la paciente, ante la presencia de una afectación temporal unilateral y de captación de contraste pseudonodular se realiza una RMN cerebral de control una semana después de la primera, con el objetivo de descartar un diagnóstico alternativo del cuadro. La RMN de control mostró un crecimiento de la lesión temporal izquierda con un nódulo captante con infiltración cortical, que restringe en difusión y muestra en

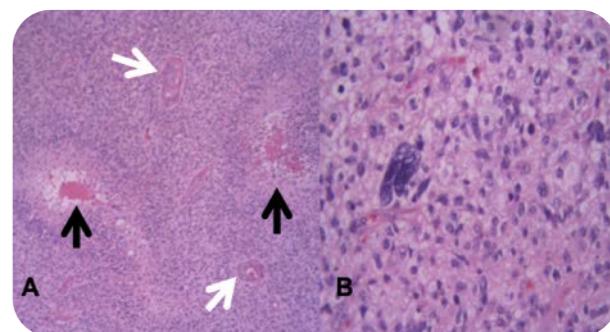


Figura 3. A. Hematoxilina eosina x10, Proliferación vascular (flechas blancas) y focos de necrosis en empalizada (flechas negras). B. Hematoxilina eosina x40, aumento de mitosis y atipia nuclear. Hallazgos compatibles con glioblastoma grado 4.

CONCLUSIÓN

la espectroscopia un aumento del pico de colina (Cho), un descenso de N-acetil-aspartato (NAA) y un pico de lípidos, sugestivo de tumor glial. Asociado al tumor captante existe un engrosamiento del córtex temporal e hipocampal que podría deberse a la combinación de infiltración tumoral cortical no captante y cambios post-crisis (**Figura 2**). Ante los hallazgos se realiza una biopsia cerebral, que muestra una proliferación tumoral de estirpe glial, densa-moderadamente celular, con células de escaso citoplasma y núcleos irregulares, con crecimiento difuso e infiltrativo sobre el parénquima cerebral adyacente. Existen áreas de mayor pleomorfismo celular, con núcleos grandes e hiperchromáticos y ocasionales células multinucleadas. El índice mitótico es de 55 mitosis por 10 campos de gran aumento. Se observan imágenes de proliferación vascular y focos de necrosis. Todo ello compatible con glioblastoma grado 4 (OMS 2016), IDH-no mutado (**Figura 3**). Tras este hallazgo histológico (ya sugestivo en la biopsia intraoperatoria), se procede a plectomía temporal izquierda.

Diagnóstico

Estatus focal temporal izquierdo sintomático a GBM.

CONCLUSIÓN

El GBM y otros gliomas son los tumores cerebrales primarios malignos más frecuentes. Los síntomas más comunes en la presentación incluyen los asociados con un aumento de la presión intracranal (cefalea, náuseas y vómitos) y déficits focales que varían en función de la ubicación del tumor. Sin embargo, en algunas ocasiones, como en el caso de nuestra paciente, predomina un síndrome caracterizado por un déficit cognitivo, alteraciones conductuales y crisis epilépticas, siendo esta clínica superponible a la de la encefalitis límbica autoinmune y dificultando por ello el diagnóstico³.

Las características radiológicas típicas del GBM (que incluyen captación de contraste, necrosis central y edema en la sustancia blanca que lo rodea) aparecen en etapas avanzadas de la enfermedad, pero no en las fases más precoces, lo que también puede dificultar el diagnóstico diferencial entre GBM y encefalitis autoinmune. Si bien la afectación temporo-mesial en la RMN cerebral se considera altamente sugestiva de un proceso inflamatorio o infeccioso, también se puede presentar en pacientes con tumores gliales, incluso de forma bilateral, aunque esta presentación es poco frecuente. Por otro lado, los cambios en la RMN cerebral derivados del estatus comicial (engrosamiento cortical, restricción en la difusión) podrían haber contribuido a disimular la imagen radiológica típica de un tumor glial. Además, la presencia de realce de contraste no refleja sino una disrupción de la barrera hematoencefálica, lo cual no es suficiente para distinguir entre procesos tumorales o inflamatorios. Varias revisiones han demostrado que el empleo de espectroscopía de RMN podría tener un papel importante, obteniéndose un ratio elevado Cho/NAA en los casos de GBM^{4,5}.

Por otro lado ambas entidades pueden presentar una respuesta inicial a corticoides, lo cual contribuye a dificultar el diagnóstico⁵. En nuestro caso la resolución del estatus comicial con fármacos antiepilepticos contribuyó significativamente a la mejoría clínica de la paciente.

CONCLUSIÓN

El diagnóstico diferencial entre encefalitis autoinmune y GBM resulta fundamental tanto por las implicaciones terapéuticas como pronósticas. Es imprescindible mantener un alto índice de sospecha y un seguimiento estrecho con

controles de RMN, principalmente en pacientes de edad media con lesiones límbicas unilaterales y algún dato clínico-radiológico atípico. La espectroscopía de RMN puede tener un papel muy importante, aunque hay que recordar que el diagnóstico definitivo es histológico por medio de biopsia cerebral, a la que habrá que recurrir en casos dudosos.

Bibliografía seleccionada

1. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol. 2016;15(4):391-404.
2. Macchi ZA, Kleinschmidt-DeMasters BK, Orjuela KD, Pastula DM, Piquet AL, Baca CB. Glioblastoma as an autoimmune limbic encephalitis mimic: A case and review of the literature. J Neuroimmunol. 2020;342:577214.
3. Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. JAMA. 2013;310(17):1842-50.
4. Schulz UG, Thomas SR, Stewart W. A difficult case solved at autopsy: memory loss, behavioural change and seizures. Pract Neurol. 2009;9(2):90-5.
5. Vogrig A, Joubert B, Ducray F, Thomas L, Izquierdo C, Decaestecker K, et al. Glioblastoma as differential diagnosis of autoimmune encephalitis. J Neurol. 2018;265(3):669-77.



PALINOPSIA EN EL SÍNDROME DE NIEVE VISUAL: DESCRIPCIÓN DE CASO CLÍNICO

Autor Principal: Rafael Jenaro Martínez Marín.

Supervisor: Javier Díaz de Terán Velasco.

Hospital Universitario La Paz, Madrid.

El síndrome de nieve visual es un síndrome de descripción reciente¹ de prevalencia poblacional incierta. Se trata de un síndrome de etiología y patogenia desconocidas, poco diagnosticado en nuestro entorno. A continuación, se describe un caso clínico típico de síndrome de nieve visual.

Anamnesis

Mujer de 35 años con antecedentes de bruxismo y migraña con aura episódica de baja frecuencia con 2 crisis mensuales de carácter catámenal que trata con eletriptán si precisa.

Consulta por presentar desde hace 2 años, alteración consistente en visión a modo "de codificado como los canales codificados de televisión" del campo visual de manera constante, con un fondo de luces que se apagan y se encienden, de un tono grisáceo. Expone ver ocasionalmente movimiento de luces cuya estela es capaz de seguir en el campo visual. Refiere que esta visión cambia por la noche, empeorando la percepción de los objetos. Además, presenta gran fotofobia, precisando llevar siempre gafas de sol. Expone persistencia de figuras luminosas al retirar la vista de las mismas. Refiere que estas alteraciones no se encuentran en relación con cefalea ni mejoran con la toma de analgesia.

Exploración

Afebril, normotensa, frecuencia cardíaca 77, Saturación oxígeno 97%. Exploración general sin alteraciones.

Neurológica: Fondo de ojo sin alteraciones. Consciente, alerta, orientada en tiempo, espacio y persona. Lenguaje conservado con adecuada emisión, comprensión, nominación y repetición. Pupilas isocóricas y normorreactivas. No alteración campimétrica. Destaca marcada palinopsia (al mirar a la ventana, se da persistencia de la imagen al cambiar la posición de la mirada). Movimientos oculares extrínsecos sin alteraciones. Resto de exploración sin alteraciones.

Pruebas complementarias

- **Datos de laboratorio:** Hemograma, coagulación y bioquímica sin alteraciones.
- **Tóxicos en orina:** Negativos.
- **Valoración oftalmológica:** Exploración oftalmológica: Agudeza visual 20/20 en ambos ojos. MOIs normales, no DPAR, MOEs normales. BMC: Parpados, conjuniva y córnea sin alteraciones, Cristalino in situ. FO: ambos ojos. E/P 0.4-0.5, buen color, buen rodete, vasos centrados, sin alteraciones. OCT: Capa de fibras nerviosas sin alteraciones, capa de células ganglionares sin alteraciones. OCT macular: normal en ambos ojos. JC: exploración oftalmológica normal.

- **Electroencefalograma (EEG):** sin alteraciones normales.

- **Resonancia magnética (RM) cerebral:** sin hallazgos patológicos.

Diagnóstico

Síndrome de nieve visual.

Evolución

Se pautó lamotrigina a la paciente a dosis de 50 mg cada 12 horas, sin encontrar mejoría, por lo que se retiró a los 6 meses, persistiendo aún la paciente con este tipo de molestias que le limitan parcialmente la vida diaria. Reconoce que, conocer su diagnóstico le ha ayudado a afrontar estos síntomas visuales y se ha reducido de manera importante la ansiedad reactiva a los mismos.

DISCUSIÓN

Ante la presencia de los síntomas visuales descritos, debemos definir de manera semiológica los diferentes síntomas de la paciente: La visión en decodificado, o sea, con pequeños puntos en todo el campo visual (como en grano) es lo que se conoce como visión estática (Figura 1).



Figura 1. Comparación de visión normal (A) con visión estática (B).

La persistencia de imágenes una vez se ha retirado el objeto en el campo visual es lo conocido como palinopsia² (Figura 2). La visión de luces a modo de focos repetitivos irreales en el campo visual es lo conocido como fotopsia. La visión de pequeñas luces con estelas en todo el campo visual se conoce como fenómeno de campo azul entóptico. Los fenómenos entópticos son aquellos que se originan de alguna estructura ocular como resultado de una estimulación anómala, englobando la visión de cuerpos flotantes incoloros, la visión de corpúsculos al mirar al cielo, etc). En empeoramiento de visión por la noche es lo conocido como nictalopia.

La presencia de todos estos síntomas induce a pensar una afectación de la vía visual, sin poder tener claro exactamente una afectación focal. De esta manera, para una correcta clasificación del cuadro, nos guiarímos por la presencia de palinopsia. La mayoría de la población normal lo experimenta por imágenes fisiológicas, con la visión en negativo (normalmente en blanco y negro, aunque también de color) de un objeto luminoso (o de sus bordes) al retirar la vista del mismo, con ojos abiertos o cerrados y en uno o dos ojos¹. Existen diferentes tipos de palinopsia, los cuales puedes ser agrupados a grandes rasgos como palinopsia ilusoria y palinopsia alucinatoria.



Figura 2. Ejemplo de posimagen en palinopsia ilusoria.

- | | |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A. | Nieve visual: visión de puntos continuos dinámicos, en todo el campo visual durante más de 3 meses. |
| B. | Presencia de al menos 2 síntomas visuales adicionales de las 4 categorías siguientes: |
| i. | Palinopsia. Al menos uno de los siguientes: posimágenes o visión de estela de objetos en movimiento |
| ii. | Aumento de visión de fenómenos entópticos: Al menos uno: visión excesiva de objetos flotantes en ambos ojos, fenómeno de campo azul entóptico, fotopsia espontánea. |
| iii. | Fotofobia. |
| iv. | Nictalopia |
| C. | Los síntomas no son consistentes con aura migrañaosa típica |
| D. | No mejor explicados por ninguna otra enfermedad. |

Tabla 1. Criterios propuestos para diagnóstico de nieve visual^{4,5}

El tipo de palinopsia de la paciente consiste en lo conocido como posimagen indistinta prolongada, la ocurrida tras apartar la visión de un estímulo o luz, viéndose una imagen prolongada en la misma localización del campo visual que suele ser imperfecta en comparación con la original pero, a diferencia de la posimagen fisiológica, se muestra presente más frecuentemente en el campo visual de colores semejantes al estímulo original desvaneciéndose en segundos o minutos (**Figura 2**), correspondiendo a un tipo de palinopsia ilusoria. La patogenia de este síntoma responde a una disfunción de la percepción visual causada por alteraciones difusas y persistentes en la excitabilidad que puede ocurrir en patologías como migraña o equivalentes, traumatismo craneoencefálico, consumo de tóxicos u otros². Las palinopsias alucinatorias están relacionadas con afectación de áreas de procesamiento de la imagen a nivel posgeniculado, con una adecuada percepción del objeto en cuestión, existiendo una alteración en la memoria visual (por ejemplo la persistencia de un objeto en el campo visual de manera alterada a como es percibido, pudiendo encontrarse en diversas zonas del campo visual), ocurriendo en contexto de crisis epilépticas, lesiones focales con desaferentación del campo visual (tumores, infartos cerebrales, patología neurodegenerativa (atrofia cortical posterior). Los estudios complementarios permitieron descartar lesiones oculares o cerebrales visibles, así como la presencia de crisis epilépticas. Además, la historia clínica de la paciente hacía altamente improbable una etiología farmacológica o tóxica de los síntomas, estando éstos previamente al inicio de eletriptán.

Con respecto a la migraña, ya son ampliamente conocidos dentro de patología migrañosa la presencia de eventos visuales tales como aurás. Según la tercera edición de la clasificación internacional de las cefaleas³, el aura migrañosa es aquella focalidad neurológica (no exclusivamente visual) en relación con cefalea de una duración aproximadamente entre unos 5-60 minutos, lo cual se cree en relación al fenómeno de depresión cortical propagada que ocurre en pacientes con migraña. Existen otros fenómenos de aura migrañosa tal y como son el aura persistente, en la cual los síntomas de migraña se prolongan más de una semana con ausencia de daño estructural en neuroimagen, lo que lo diferencia del infarto migrañoso, patología descrita como un infarto cerebral que cursa con una crisis migrañosa de migraña (ya descartado). También existe el estado de aura migrañosa, entidad descrita en el apéndice de la clasificación³, definida como la ocurrencia de 3 o más aurás en el plazo de 3 días. En el caso de nuestra paciente, la ausencia de visión de escotoma centelleante (típico del aura), la ausencia de cefalea constante, la duración de los síntomas y la constancia de los mismos nos permite descartar el aura migrañosa, el estado de aura migrañosa y el aura persistente.

Sin embargo, existe otro tipo de sintomatología visual descrita inicialmente en pacientes migrañosos desde los años 90⁴, encuadrados posteriormente en el conocido como síndrome de nieve visual, actualmente presente en el apéndice de la tercera edición de la clasificación internacional de las cefaleas³ como complicación de la migraña, si bien no es exclusiva de la misma. Esta entidad, descrita recientemente⁴, se describe como la persistencia de visión estática durante más de 3 meses asociado a la presencia de fenómenos entópticos, fotofobia y nictalopia, no consistentes con aura migrañosa ni explicados por otros fenómenos (ver **Tabla 1**). Este síndrome no tiene una causa conocida, especulándose una fisiopatología compartida con la migraña y con el tinnitus, de manera que en un estudio a gran escala se observó que hasta un 75% de los pacientes con este síndrome padecían de manera comórbida tinnitus y migraña de manera independiente⁵, proponiéndose una alteración en la excitabilidad cortical así como alteraciones en la conectividad talamocortical, al igual que se conoce en la mi-

graña. Se han ensayado diversos fármacos para el tratamiento de este síndrome, entre ellos antiepilepticos como lamotrigina, con escaso éxito. Los datos extraídos a raíz de entrevistas poblacionales han permitido establecer la homogeneidad del síndrome y reconocibilidad que aportan los criterios, postulándose diversos grados en la gravedad del síndrome⁵, sin tener datos a largo plazo acerca del pronóstico del mismo.

CONCLUSIÓN

La palinopsia es un síntoma frecuente en patologías de la vía visual, con una rica semiología que orienta en su patogenia. El síndrome de nieve visual comórbido a la migraña, con la que probablemente comparte gran parte de su fisiopatología, con aún prevalencia y pronóstico poco claros.

Bibliografía seleccionada

1. Schankin CJ, Maniyar FH, Digre KB, Goadsby PJ. "Visual snow" - A disorder distinct from persistent migraine aura. *Brain*. 2014;137(5):1419–28.
2. Gersztenkorn D, Lee AG. Palinopsia revisited: A systematic review of the literature. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 2015;60(1):1–35.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders 3rd edition. *Cephalgia*. 2018; 38 (1): 1–211
4. Liu GT, Schatz NJ, Galetta SL, Volpe NJ, Skobieranda F, Kosmorsky GS. Persistent positive visual phenomena in migraine. *Neurology*. 1995;45(4):664–8.
5. Puledda F, Schankin C, Goadsby PJ. Visual snow syndrome: A clinical and phenotypic description of 1,100 cases. *Neurology*. 2020;94(6):e564–74.



INTRODUCCIÓN

CUANDO LA PIEDRA NO DEJA VER EL BOSQUE

Autor Principal: **Lucía Maure Blesa.**

Coautor: **Daniel López de Mota Sánchez.**

Supervisor: **Laura Olivé García.**

Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

La aproximación diagnóstica de la patología subaguda del sistema nervioso periférico requiere del conocimiento de gran variedad de síntomas y síndromes clínicos así como un amplio espectro de etiologías, incluyendo causas adquiridas (isquémica o microvascular, infecciosa, inflamatoria primaria o parainfecciosa, metabólica), genéticas o idiopáticas. A continuación exponemos el caso de nuestro abordaje clínico ante una paciente con cuadro progresivo de afectación parcheada del sistema nervioso periférico de un mes de evolución.

CASO CLÍNICO

Mujer de 73 años con antecedentes de HTA y Fiebre Botonosa hace más de 20 años (confirmada por serología y tratada con Doxiciclina) que acude al Servicio de Urgencias en Octubre 2019 por cuadro de un mes de evolución de dolor intenso de carácter lacinante en el costado izquierdo irradiado hacia ingle y miembro inferior izquierdo proximal, asociando parestesias y debilidad en dicho territorio. Acudió por este motivo en 4 ocasiones a otro centro, siendo dada de alta con diagnóstico de CRU no complicado, sin mejoría clínica con tratamiento analgésico. Asocia además en las últimas semanas hipoestesia en ambos miembros superiores y zona periumbilical y en las últimas 24 horas asimetría facial. No refiere fiebre, cefalea, dolor torácico ni abdominal, ni otra sintomatología sistémica o neurológica. Estuvo en el campo en Asturias durante el verano, pero no recuerda picaduras de insectos. No viajes al extranjero en el último año.

Exploración

Al ingreso destaca importante lumbalgia bilateral con irradiación a MMII. A la exploración neurológica destaca: paresia facial periférica izquierda (HB III), Balance muscular: 3/5 psoas izquierdo, 4+/5 cuádriceps izquierdo. REMs abolidos en MMII, RCP flexor derecho e indiferente izquierdo. No Hoffman. Parestesias en 1er a 5º dedo de mano derecha y 4º y 5º dedos de mano izquierda e hipoestesia en territorio periumbilical. Resto de la exploración neurológica sin alteraciones. Al segundo día de ingreso la paciente presenta parálisis facial periférica bilateral, con signo de Bell presente.

Pruebas complementarias relevantes durante la hospitalización:

- Al ingreso se realizó analítica sanguínea completa incluyendo panel de autoinmunidad (Anti-DNA, anti-Sm, anti-SSA, anti-SSB, ANCA, Anticardiolipina, Factor Reumatoide, C3 y C4, Factor B), ECA y serologías (CMV, Sifilis, EBV, HIV, Mycoplasma, Hepatitis B y C), sin alteraciones. El LCR mostró: 164 leucocitos, 99% MN, proteínas 139, PCR múltiple y cultivo negativos, citología benigna.
- El estudio de imagen (RMN cerebral) realizado el tercer día de ingreso mostró un realce patológico de todos los segmentos (laberíntico, timpánico y mastoideo) de ambos nervios faciales (**Figura 1**), sin otros hallazgos asociados. Se realizaron también una RMN de co-

lumna dorsolumbar que evidenció discopatía degenerativa en múltiples niveles, espondiloartrosis y estenosis lateral bilateral del canal raquídeo a nivel lumbar, así como un TC A-P que mostró una litiasis no obstructiva renal izquierda (3mm) sin dilatación de la vía urinaria.

- En el estudio neurofisiológico (EMG) destacaron signos de denervación crónica leve en miotomas L2-S1 izquierdos, encontrándose únicamente en el miotoma L1-L2 izquierdo signos de denervación aguda y subaguda de carácter leve/moderado. Reflejo de parpadeo (Blink Reflex) compatible con parálisis facial periférica izquierda
- Se amplió estudio analítico sanguíneo con hallazgo de serología positiva para B.burgdorferi. Se realizó una segunda PL con resultados de LCR: proteinas 150, 185 leucocitos, (98%MN), Citología benigna. Inmunofenotipo con infiltrado inflamatorio linfocitario de características reactivas. PCR Múltiple SNC negativa. Se hallaron Ac anti B.Burgdorferi positivos en LCR, y se envió muestra de LCR a laboratorio externo para estudio de PCR de B.burgdorferi.

Diagnóstico

Sindrómico: Cuadro progresivo de un mes de evolución de debilidad proximal en miembro inferior izquierdo, lumbalgia severa, hipoestesia periumbilical y de ambos miembros superiores y parálisis facial bilateral secuencial.

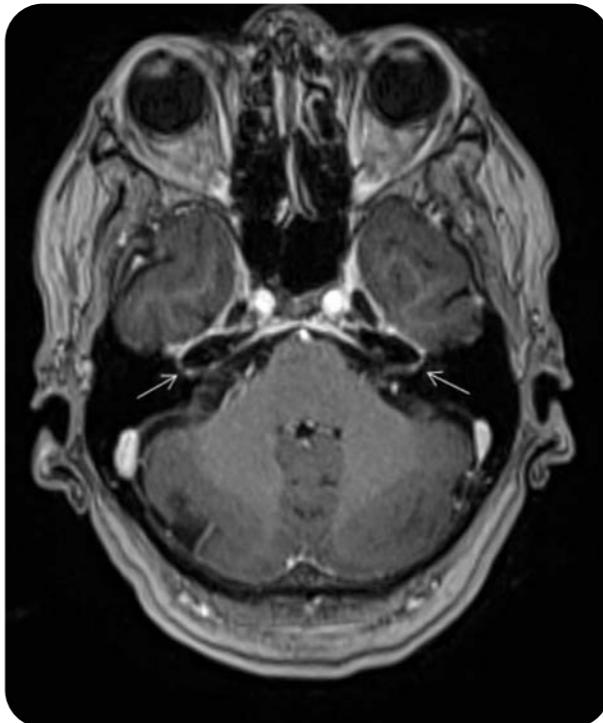


Figura 1. Realce bilateral patológico de nervio facial en RMN en secuencia T1.

Etiológico: Radiculoneuritis y mononeuritis múltiple por Enfermedad de Lyme

Evolución

Ante la positividad de Ac. B. Burgdorferi en suero y LCR, pese a la baja incidencia de la enfermedad y el gran porcentajes de falsos positivos por reacciones cruzadas con otros microorganismos, se decidió iniciar tratamiento con Doxiciclina durante 21 días. El ingreso estuvo marcado por intensa lumbalgia de predominio nocturno y mal control analgésico, por lo que tras 48 horas de tratamiento antibiótico, se asoció corticoterapia con marcada mejoría de la clínica. Desde el punto de vista neurológico la paciente mejoró tras el tratamiento, sin presentar al alta parálisis facial y destacando únicamente leve paresia de MIIq (4+/5 en Psoas) y discretas parestesias en MMSS.

En el seguimiento ambulatorio se confirmó el resultado de LCR: PCR B.Burgdorferi positivo. En consultas sucesivas, la paciente retrospectivamente describió haber presentado eritema cutáneo en forma de diana en diferentes zonas de la espalda (que identifica como similares a imágenes de eritema migrans mostradas) durante los últimos 2 días del ingreso, con resolución espontánea. Fue valorada por el servicio de Enf. Infecciosas, quienes descartaron afectación sistémica a otro nivel. En la última revisión (octubre 2020) presenta resolución completa de la clínica.

DISCUSIÓN

Inicialmente orientada como patología renoueteral por la sintomatología predominante al debut (dolor lumbar con irradiación a ingle/MII y presencia de litiasis en imagen nefrourológica), el cuadro de la paciente fue progresivamente añadiendo sintomatología periférica a distintos niveles durante un mes hasta su hospitalización. Se trata de un cuadro de radiculoneuritis y mononeuritis múltiple con un estudio etiológico inicial que no aportó datos que orientasen a su origen, incluyendo autoinmunidad completa y ECA, serologías, TCbody, EMG, RM cerebral y medular completa y análisis generales. Como hallazgos reseñables destacaron un LCR inflamatorio: pleiocitos de predominio mononuclear, aséptico (en 2 determinaciones), con AP benigna e IF de características inflamatorias reactivas y Ac.anti Borrelia positivos en sangre y en LCR. Ante la ausencia de otra etiología compatible y pese a la baja tasa de incidencia local de la Enfermedad de Lyme, la paciente cumplía criterios diagnósticos de neuroborreliosis probable (estancia en zona endémica –Asturias- evidencia inmunológica de exposición a B.burgdorferi en suero y LCR, con clínica compatible), por lo que

se decidió enviar muestras de LCR para PCR de Borrelia a laboratorio externo, y comenzar tratamiento con Doxiciclina.

La enfermedad de Lyme es la infección propagada por un vector más frecuente en EEUU y Europa, con un aumento de su incidencia de forma exponencial en las últimas décadas. En España se estima en alrededor de 0,25 casos por 100.000 habitantes¹, existiendo zonas endémicas en la mitad norte de la península como Cantabria, País Vasco o Asturias, y con afectación neurológica en hasta el 15% de las infecciones no tratadas. Las manifestaciones iniciales más comunes de la neuroborreliosis por Lyme son neuropatías craneales (principalmente parálisis facial, en el 25% de los casos bilateral con progresión secuencial en pocos días), meningitis linfocítica y radiculoneuritis, y suelen ocurrir en combinación, frecuentemente en los meses de verano-otoño². La radiculoneuritis por Lyme se presenta con dolor severo, profundo, que empeora por la noche y no responde a analgesia habitual. Es frecuente que la distribución de los síntomas y signos sea multifocal y asimétrica, pudiendo progresar durante hasta 4 semanas. Para su diagnóstico, se recomienda la combinación de hallazgos clínicos y de laboratorio³ y en cuanto al tratamiento se recomienda antibioterapia, siendo el antimicrobiano de elección para adultos la Doxiciclina.

CONCLUSIÓN

Pese a su baja prevalencia en nuestro medio, consideramos importante el conocimiento de esta patología y su sospecha ante cuadros neurológicos que, como este, y una vez descartadas otras etiologías más frecuentes, cursen con afectación del SNP a modo de parálisis facial bilateral secuencial, radiculitis y/o multineuritis. Un mayor índice de sospecha nos permitirá aumentar la detección de casos y poder ofrecer un tratamiento sencillo y con buena respuesta clínica.

Bibliografía seleccionada

1. Escudero-Nieto, R., & Guerrero-Espejo, A. (2005). Enfermedades producidas por Borrelia. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 23(4), 232–240. doi:10.1157/13073150.
2. Marques, A. R. (2015). Lyme Neuroborre-
- liosis. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology, 21, 1729–1744. doi:10.1212/con.000000000000252 .
3. Halperin JJ, Logigan EL, Finkel MF, Pearl RA. Practice parameters for the diagnosis of patients with nervous system



INTRODUCCIÓN

MENINGOENCEFALITIS CON HIPOGLUCORRAQUIA POR REACTIVACIÓN DE VIRUS DE EPSTEIN BARR EN UN ADULTO INMUNOCOMPETENTE

Autor principal: **Luca Palliotti**.

Coautor: **Manuel García Ruiz**.

Supervisor: **Ricardo Constantino Ginestal López**.

Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

El virus Epstein Barr (EBV), agente linfo-trópico de la familia de los Herpesviridae responsable de la Mononucleosis Infecciosa, raramente afecta al sistema nervioso central (SNC), observándose en el 0.5-7.5% de los casos¹. Dentro de las complicaciones neurológicas del EBV se encuentra la meningoencefalitis que, en la mayoría de las ocasiones, ocurre en adolescentes y adultos jóvenes debido a la diseminación del virus en el SNC en el transcurso de una primoinfección. El líquido cefalorraquídeo (LCR) suele revelar pleocitosis linfocitaria e hiperproteinorraquia sin consumo de glucosa por lo que es inusual que esta entidad se asocie a hipoglucorrea, hallazgo clásicamente relacionado con infecciones bacterianas agudas del SNC.

Presentamos un caso clínico de una paciente inmunocompetente ingresada en nuestro hospital por meningoencefalitis hipoglucorráquica secundaria a reactivación de EBV.

Anamnesis

Mujer de 75 años, independiente y activa, que, como antecedentes personales, presentaba hipertensión arterial, dislipemia e hipotiroidismo autoinmune. Acudió a Urgencias por alteración del nivel de consciencia. Los familiares referían que la paciente sufría un cuadro progresivo de 3 días de evolución de fiebre, cefalea holocraneal, tendencia al sueño, confusión e inestabilidad de la marcha.

Exploración

A su llegada a Urgencias se encontraba hemodinámicamente estable, presentando únicamente fiebre de 39°. La exploración general por aparatos fue anodina, pero en la exploración neurológica se objetivó obnubilación, marcada hipoprosexia, bradipsiquia y desorientación temporo-espacial. Llamó la atención una dismetría de las 4 extremidades y una rigidez nucal con signo de Brudzinsky positivo, datos clínicos compatibles con afectación meníngea. La valoración de pares craneales, vía piramidal y sensibilidad no reveló anomalías.

Pruebas complementarias

Inicialmente se realizaron estudios complementarios con analítica de sangre, uroanálisis, radiografías de tórax y abdomen, y PCR de SARS-CoV2 no objetivando alteraciones salvo elevación de reactantes de fase aguda. Se solicitó TAC craneal basal que no mostró signos de patología aguda y por último se efectuó una punción lumbar (PL) que mostró pleocitosis linfocitaria (recuento celular de 79 leucocitos/mm³ con 100% mononucleares), hiperproteinorraquia (247.00 proteínas

mg/dl) e hipoglucorrea (31.00 mg/dl, con glucemia capilar de 93.00 mg/dl). Ante estos hallazgos clínicos-analíticos y, siendo las principales sospechas etiológicas de la meningoencefalitis la infección por *Mycobacterium tuberculosis* o *Listeria monocytogenes*, se decidió ingreso hospitalario e inicio de tratamiento tuberculostático asociado a ampicilina. Se realizó una batería de exámenes microbiológicos tanto en LCR como en sangre. Una resonancia magnética (RM) craneal descartó procesos infecciosos/inflamatorios agudos o neoplásicos. La citología y citometría de flujo eliminaron también la carcinomatosis leptomeníngea como hipótesis diagnóstica alternativa. Finalmente, el electroencefalograma (EEG) registró una actividad de fondo globalmente lentificada con ondas trifásicas entremezcladas, hallazgos poco específicos.

Diagnóstico

Dos semanas después del ingreso y sin aparente mejoría de la clínica neurológica, los resultados microbiológicos descartaron infección por *Mycobacterium tuberculosis* y *Listeria monocytogenes* y, en cambio, confirmaron la presencia significativa de ADN de EBV en el LCR con carga viral moderada (PCR positiva, 2x10³ ADN copias/ml) asociada a anticuerpos tipo IgG. Por tanto, debido a estos nuevos hallazgos, el diagnóstico definitivo fue de meningoencefalitis por reactivación de EBV. De esta forma, se suspendió el tratamiento antibiótico y se inició aciclovir intravenoso. Tras dos semanas de tratamiento, la paciente fue dada de alta asintomática.

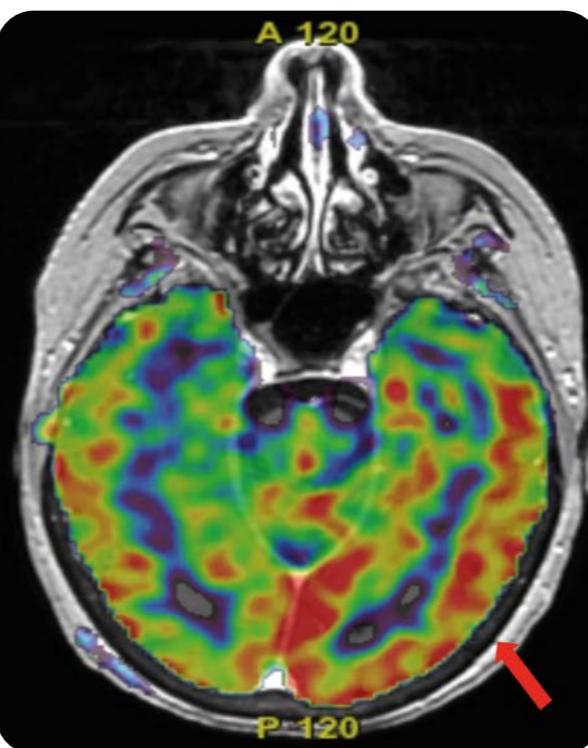


Figura 1. Corte axial de RM de perfusión cerebral que muestra aumento de flujo sanguíneo cerebral en región temporo-occipital izquierda (flecha roja).

Evolución

Un mes más tarde, la paciente presentó en su domicilio un episodio brusco y autolimitado de alteración del lenguaje y disminución del nivel de consciencia. Trasladada a nuestro Hospital como código ictus, se descartó patología cerebrovascular aguda. Se realizó un nuevo EEG, que mostró lentificación focal y persistente en región temporal izquierda, y una RM de perfusión cerebral (**Figura 1**), donde se identificó un incremento del flujo sanguíneo cerebral en regiones temporo-occipitales izquierdas, ambos hallazgos en probable relación con fenómenos comiciales. Ante el probable diagnóstico de crisis epiléptica focal con alteración de consciencia secundaria a cambios inflamatorios-cicatriciales por reciente meningoencefalitis por EBV, se inició tratamiento anticomicial. La paciente evolucionó de forma favorable, siendo dada de alta una semana después.

DISCUSIÓN

La meningoencefalitis por EBV es una afectación rara y severa del SNC que suele ocurrir en pacientes adolescentes y adultos jóvenes durante una primoinfección y en pacientes inmunodeprimidos tras una reactivación. Suele presentarse como un cuadro agudo de fiebre, cefalea, meningismo, crisis epilépticas y encefalopatía difusa o focalidad neurológica. La afectación cerebelar es frecuente¹, produciendo ataxia como en nuestro caso. Indispensable para el diagnóstico es la realización de una PL, que suele objetivar pleocitosis linfocitaria, hiperproteinorraquia leve hasta moderada y ausencia de consumo de glucosa².

La hipoglucorrea es un hallazgo descrito principalmente en infecciones agudas bacterianas o fúngicas del SNC, así como en afectaciones tumorales (**Tabla**)³. Tras una revisión de la literatura científica sobre el tema, los casos descritos de hipoglucorrea asociados a infección por virus son raros, pero destacan infecciones de la familia Herpesviridae (HSV1 y HSV2, CMV, EBV y VVZ), Arborivirus (West Nile Virus), Mixovirus parotiditis (responsable de la parotiditis), virus de la coriomeningitis linfocítica (causa de afectación meníngea neonatal) y VIH⁴.

Es de especial interés un estudio de Shrikanth et al. que demuestra una fuerte correlación entre el grado de hipoglucorrea y la severidad del cuadro clínico⁴.

La importancia de este caso radica en la necesidad de plantear la posibilidad, si bien poco probable, de meningoencefalitis por EBV como diagnóstico alternativo en un contexto clínico adecuado con el fin de asegurar un tratamiento

etiológico dirigido y precoz. En nuestro caso, aunque la primera impresión diagnóstica fue de meningitis tuberculosa, los hallazgos microbiológicos del LCR descartaron esta posibilidad confirmado al mismo tiempo la etiología vírica del cuadro, pudiendo finalmente instaurar un tratamiento dirigido. Cabe preguntarse si un tratamiento antiviral más precoz, incluso de forma empírica, ante un cuadro clínico compatible y antes de tener los resultados microbiológicos, hubiera podido impedir la presentación diferida de fenómenos comiciales temporales izquierdos, en probable relación con daño parenquimatoso establecido por la infección previa por EBV.

Causas más frecuentes de hipoglucorraquia	Causas poco frecuentes de hipoglucorraquia
Causas infecciosas	
• Meningitis bacteriana	• Meningitis sifilítica
• Meningitis fúngica	• Meningitis por enf.Lyme
• Meningitis tuberculosa	• Meningitis viral
	• Neurocisticercosis
	• Toxoplasmosis
Causas no infecciosas	
• Meningitis carcinomatosa	• Neurosarcoidosis
• Síndromes linfoproliferativos	• Lupus eritematoso sistémico
• Hemorragia subaracnoidea	• Enfermedad de Behçet

Tabla 1. Etiología de hipoglucorraquía.

CONCLUSIÓN

La reactivación del EBV puede causar una meningoencefalitis en un adulto inmunocompetente con consumo de glucosa en el LCR, hallazgo poco frecuente. Por tanto, si la sospecha es alta y en un contexto clínico adecuado, la hipoglucorraquia no descarta por completo una infección viral de SNC y debe llevar a tomar decisiones terapéuticas precoces que disminuyan la morbilidad. Se precisan más investigaciones para una mejor comprensión de esta entidad.

Bibliografía seleccionada

1. Portegies P, Corssmit N. Epstein-Barr virus and the Nervous System. Current Opinion in Neurology. 2000; 13.
2. Tselis A. Epstein-Barr virus infections of the nervous system. In J.Boos ACTa, editor. Handbook of Clinical Neurology - Neurovirology. Detroit, Mi; 2014. p. 285-305.
3. Chow E, Troy S. The differential diagnosis of Hypoglycorrachia in adult patients. American Journal of Medical Sciences. 2014 September; 384(3).
4. Shrikanth V, Salazar L, Khouri N, Wootton S, Hasbun R. Hypoglycorrachia in adults with Community-Aquired-Meningitis: etiologies and prognostic significance. International Journal of Infectious Diseases. 2015 october; 39-43(39).



INTRODUCCIÓN

STATUS EPILÉPTICO EN UN VUELO COMERCIAL: LA CLAVE ESTÁ EN EL TÓRAX

Autores: Paloma Parra-Díaz; Juan Luis Chico-García; Iñigo Corral-Corral.

Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Se estima que las emergencias médicas ocurren en uno de cada 604 vuelos comerciales, y entre ellas, las crisis epilépticas suponen hasta un 5.8% de los casos^{1,2}. Durante el vuelo se producen una serie de cambios fisiopatológicos, como la expansión de cavidades aéreas (por ejemplo, un neumotórax) o la reducción de la presión parcial de oxígeno³. La hipoxia, las alteraciones del ritmo circadiano, el olvido de dosis de fármacos, la hipoglucemia y el consumo de tóxicos se encuentran entre las causas más frecuentes de crisis epilépticas en este contexto^{1,2}, pero no son las únicas a tener en cuenta cuando se nos presenta un paciente con alteración del nivel de consciencia y sospecha de crisis procedente de un vuelo comercial.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 53 años que fue derivado a la Unidad de Vigilancia Intensiva (UVI) de nuestro hospital desde el aeropuerto en noviembre de 2020. Se encontraba en un vuelo procedente de Mallorca, describiéndose en su historia status epiléptico convulsivo iniciado tras el despegue del avión, persistiendo alteración del nivel de consciencia hasta su llegada al aeropuerto de Madrid, donde fue intubado. El paciente era dislipémico, sin otros antecedentes de interés, y nunca había tenido crisis epilépticas anteriormente. Sus familiares negaban consumo de alcohol u otros tóxicos.

A su llegada a nuestro hospital se registró fiebre de 38°C. En la UVI se inició tratamiento con aciclovir, ampicilina, ceftriaxona, vancomicina y amoxicilina-clavulánico. El status fue tratado con fenitoína y levetiracetam. Como estudio inicial, se realizó una punción lumbar, que mostró una presión de apertura de 50cmH2O, elevación de proteínas hasta 161mg/dl y celularidad normal. La analítica de sangre no reveló alteraciones destacables, salvo leucocitosis neutrofílica. Un TC craneal multimodal no objetivó datos de isquemia aguda. Como hallazgo, en los cortes de tórax del estudio angiográfico se observaban datos inflamatorios en posible relación con una neumonía broncoaspirativa, además de una imagen quística de contenido aéreo en el pulmón derecho, también presente en la placa de tórax (Figura 1).

Fue valorado por neurología tres días después de su ingreso, en una ventana de sedación. Se encontraba intubado, sin apertura ocular ni respuesta a órdenes. Realizaba retirada de modo simétrico con las cuatro extremidades y el reflejo cutáneo-plantar era flexor en ambos lados. Un electroencefalograma del día anterior mostraba actividad lenta, simétrica y difusa, sin datos de actividad epiléptica.

Se amplió el estudio etiológico con autoinmunidad y microbiología en sangre y LCR, con resultados negativos (anticuerpos onconeuronales, antineuropilo, bandas oligoclonales, PCR de virus neurotropos y cultivos bacterianos). La RM craneal mostró edema cerebral difuso en ambos hemisferios, con focos de restricción en la difusión parcheados en la corteza, tálamo derecho y algunos focos realce leptomenígeo; hallazgos compatibles con el síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) (Figura 2).

Con todos estos hallazgos, se llegó al diagnóstico de embolia aérea en el contexto de un vuelo comercial, en un paciente con una bulla pulmonar paramediastínica. El patrón de edema cerebral difuso con áreas isquémicas en la RM sería secundario a la embolia aérea con daño endotelial difuso y microembolias.

El paciente inició entonces tratamiento con corticoides para el edema cerebral, presentando

mejoría progresiva de la presión intracranial, que se monitorizó durante su estancia en UVI. Tras obtener el resultado negativo del estudio microbiológico, se retiró el aciclovir y se mantuvieron los antibióticos dirigidos al tratamiento de la neumonía. El paciente evolucionó lenta pero favorablemente, con mejoría del edema cerebral en controles posteriores (Figura 3) y recuperación de un nivel de conciencia normal. No volvió a presentar crisis, manteniendo tratamiento

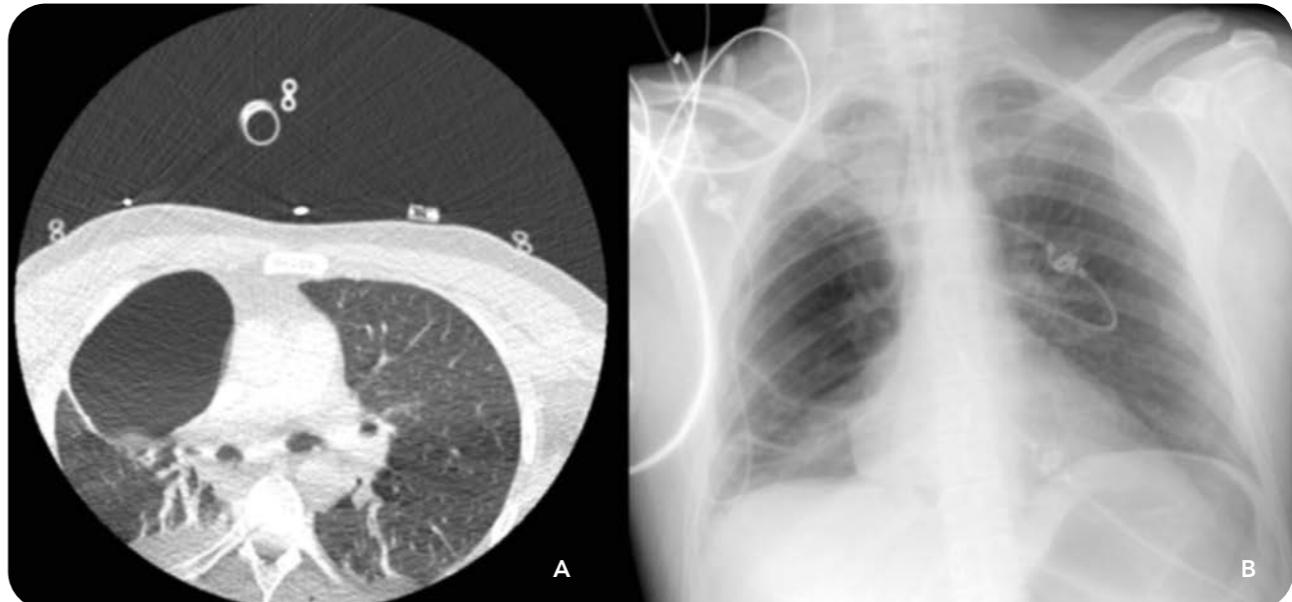


Figura 1. Cavidad de contenido aéreo pulmonar en el angioTC (A) y en la radiografía de tórax (B).

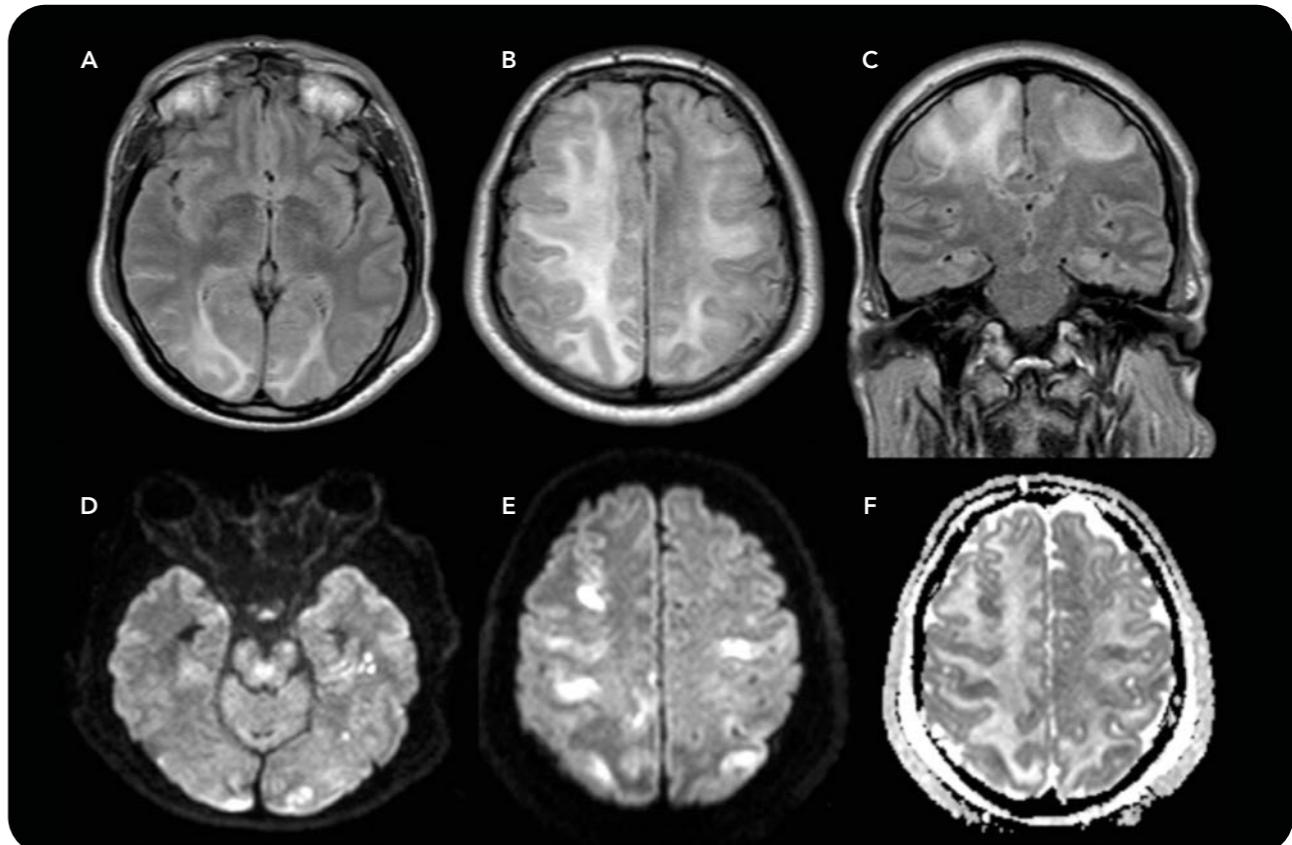


Figura 2. Extenso edema cerebral visualizado en secuencias FLAIR (A, B y C), asociado a múltiples zonas hiperintensas corticales con restricción en las secuencias de difusión (D, E y F), correspondientes a áreas de isquemia.

únicamente con levetiracetam. Fue valorado por Cirugía Torácica, dándose demorar la intervención quirúrgica de la bulla pulmonar durante el ingreso agudo, quedando pendiente de seguimiento en consultas. Como secuela al alta quedó una hemiparesia izquierda leve, actualmente en tratamiento rehabilitador.

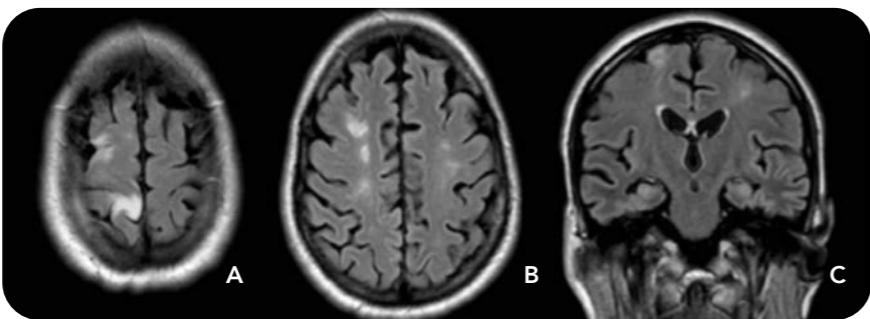


Figura 3. Cortes axiales (A, B) y coronal (C) en secuencias FLAIR de la RM de control realizada a los dos meses del ingreso, observándose mejoría radiológica.

DISCUSIÓN

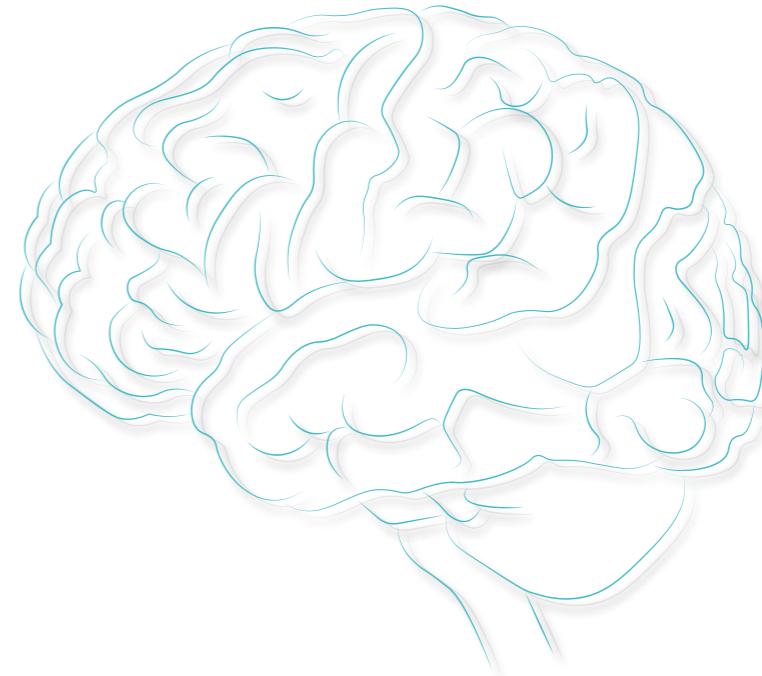
El embolismo cerebral aéreo durante un vuelo comercial es una complicación muy infrecuente y grave⁴. La expansión de cavidades aéreas, como bullas o quistes torácicos, puede provocar microrupturas y la embolización de burbujas de aire a la circulación sistémica^{3,4}. En una revisión de 18 casos, la instauración de los síntomas ocurrió con frecuencia al inicio del vuelo, siendo lo más común la pérdida de conciencia, crisis epilépticas, el déficit neurológico focal y síntomas respiratorios⁴. La mayoría de los pacientes eran de edad media y sin patología pulmonar previa conocida. Es frecuente encontrar alteraciones en la neuroimagen, como burbujas de aire, edema e infartos secundarios a daño endotelial difuso, similares a las descritas en nuestro caso. El pronóstico en general es grave, causando la muerte o discapacidad severa en más de la mitad de los casos, y no existe un tratamiento específico, siendo controvertido el empleo de oxígeno hiperbárico^{4,5}. En estos casos, es recomendable desaconsejar los viajes en avión, al menos hasta que se realice el tratamiento quirúrgico de las lesiones pulmonares⁴.

CONCLUSIÓN

El diagnóstico diferencial de las crisis epilépticas y alteración del nivel de conciencia en pacientes procedentes de un vuelo comercial es amplio e incluye causas específicas, como las posibles complicaciones de lesiones intratorácicas. Es importante descartar un embolismo cerebral aéreo, especialmente en aquellos casos de instauración temprana tras el despegue, sobre todo si se acompañan de síntomas respiratorios.

Bibliografía seleccionada

1. Alonso-Cánovas A, de Felipe-Mimbres A, González-Valcárcel J, García-Barragán N, Corral I, Masjuan J. Neurology at the airport. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Sep;82(9):981-5. doi: 10.1136/jnnp.2011.243709.
2. Nable JV, Tupe CL, Gehle BD, Brady WJ. In-Flight Medical Emergencies during Commercial Travel. *N Engl J Med*. 2015 Sep 3;373(10):939-45. doi: 10.1056/NEJMra1409213.
3. Martin-Gill C, Doyle TJ, Yealy DM. In-Flight Medical Emergencies: A Review. *JAMA*. 2018 Dec 25;320(24):2580-2590. doi: 10.1001/jama.2018.19842.
4. Oyanguren B, Alonso-Cánovas A, de Felipe A, Masjuan J. Cerebral Air Embolism in Commercial Flights: A Potentially Fatal Complication of Intrathoracic Lesions. *Int J Crit Care Emerg Med*. 2017;3(1):022. doi: 10.23937/2474-3674/1510022.
5. Murphy RP, Donnellan J. A High-pressure Solution for a High-pressure Situation: Management of Cerebral Air Embolism with Hyperbaric Oxygen Therapy. *Cureus*. 2019 Sep 3;11(9):e5559. doi: 10.7759/cureus.5559. PMID: 31695979; PMCID: PMC6820324.



INTRODUCCIÓN

CASO CLÍNICO

HIPOSIA E HIPOGEUSIA COMO SÍNTOMAS DE DEBUT DE ENCEFALITIS ASOCIADA A ANTICUERPOS ANTI-MA2: A PROPÓSITO DE UN CASO

Autores: Ángela Rodríguez López; Gabriel Velilla Alonso; Javier Ricardo Pérez Sánchez.

Servicio de Neurología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Se presenta el caso de un paciente con hiposmia y disgeusia como síntomas de debut de una encefalitis límbica y el estudio a seguir en estos casos.

Anamnesis

Varón de 23 años sin antecedentes relevantes que consulta por hiposmia e hipogeusia de 2 semanas de evolución. Además, refería aumento del apetito, astenia y disfunción eréctil. No presentaba episodios sugestivos de crisis epilépticas, deterioro cognitivo o trastorno de conducta.

Exploración

La exploración neurológica completa inicial fue normal, incluyendo valoración cognitiva con test de MOCA puntuando 29/30.

Pruebas complementarias

En urgencias se realizó una TC craneal (**Figura 1**) en la que se objetivaron hipodensidades bilaterales en ambas regiones temporales mesiales y EEG que no mostró alteraciones. Se continuó el estudio con la realización de una RM craneal (**Figura 2**) que mostró datos compatibles con encefalitis límbica con afectación de rinencéfalo y ambas regiones temporales mesiales. Además, se realizó punción lumbar mostrando el estudio de LCR como alteraciones la presencia de 15 leucocitos y 52 proteínas, así como elevación del cociente de albúmina, del índice de IgG y del índice de IgM, y reibergrama con datos de síntesis intratecal de IgG e IgM.

Ante estos hallazgos, se inició estudio para despistaje de neoplasia oculta con realización de analítica de sangre completa, incluyendo marcadores tumorales, que fue normal; TC toraco-abdomino-pélvico en la que destacó la presencia de aumento de tamaño tímico en relación con posible hiperplasia tímica sin poder descartar timoma; eco-grafía testicular que mostró microcalcificaciones en ambos testículos; PET-TC 18F-FDG (**Figura 3**) con hipermetabolismo tímico; y detección de anticuerpos antineuronales en suero y LCR (intracelulares y de superficie) siendo positivos en suero los anticuerpos anti-Ma2.

Ante las alteraciones tímicas en las pruebas de imagen se decidió realización de timectomía para descartar la presencia de timoma, siendo compatible el estudio anatomo-patológico de la muestra con un tumor germinal tipo seminoma puro, extragonadal.

Diagnóstico

Encefalitis paraneoplásica asociada a anticuerpos anti-Ma2 y seminoma mediastínico.

Evolución

Posteriormente, el paciente presentó trastorno amnésico y crisis focales con generalización secundaria de difícil control con tratamiento antiepileptico requiriendo tratamiento con corticoides e inmunoglobulinas en repetidas ocasiones, así como inicio de tratamiento inmuno-supresor (ciclofosfamida) asociado al inicio de tratamiento quimioterápico del seminoma. Se obtuvo un mejor control de las crisis epilépticas, aunque con persistencia del trastorno mnésico como secuela tras 18 meses de seguimiento.

DISCUSIÓN

La encefalitis límbica asociada a anticuerpos anti-Ma2 es un proceso inflamatorio localizado a

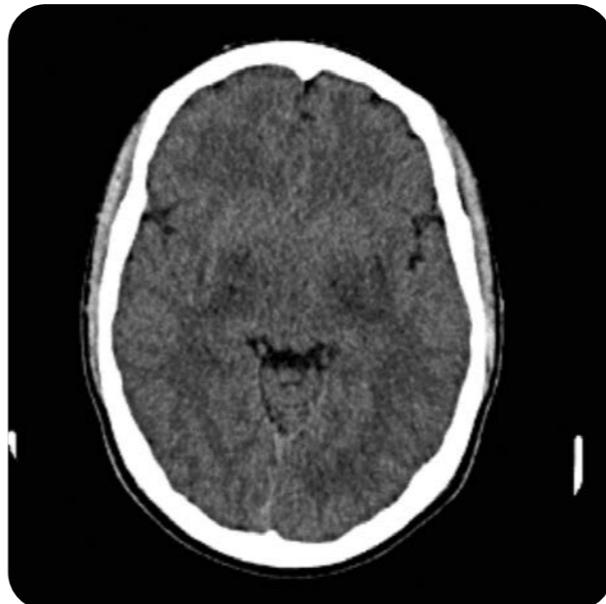


Figura 1. TC craneal. Hipodensidades mal definidas que afectan a la sustancia blanca de ambos lóbulos temporales de forma bilateral y simétrica.

nivel del sistema límbico, diencéfalo y tronco del encéfalo. Se considera clásicamente un síndrome paraneoplásico¹. Los síntomas más frecuentes de presentación son crisis epilépticas, alteraciones mnésicas y datos de afectación diencefálica como hipersomnia². La hiposmia y la hipogeusia no son síntomas característicos de debut en esta entidad. Si bien, se han descrito casos de alteración en el olfato y el gusto en pacientes con encefalitis límbica asociada a anticuerpos anti-Hu³. Un estudio reciente⁴ en pacientes con encefalitis autoinmune y controles sanos observó disfunción olfatoria en 24/32 (75%) y disfunción gustativa en 5/19 (26,3%) de los pacientes y en ningún caso en controles sanos, sugiriendo que estas alteraciones serían frecuentes aunque habrían sido poco reconocidas hasta ahora.

El tumor que se asocia de forma más frecuente con esta entidad es el seminoma², pudiendo pre-

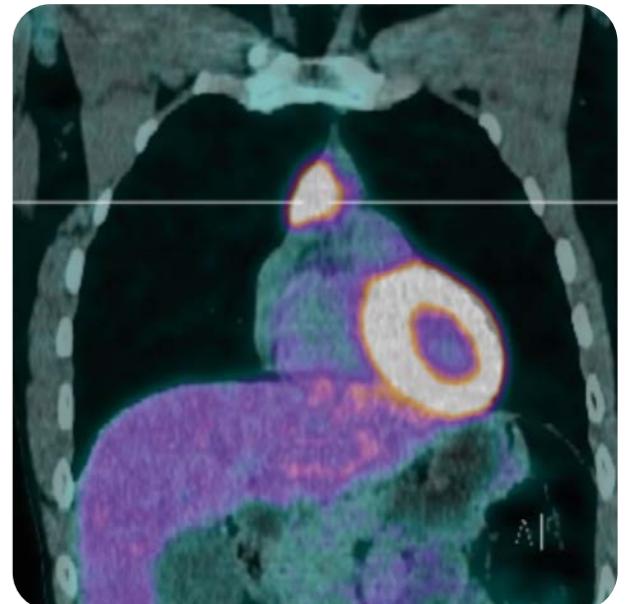


Figura 3. TPET-TC 18F-FDG. Hipermetabolismo tímico.

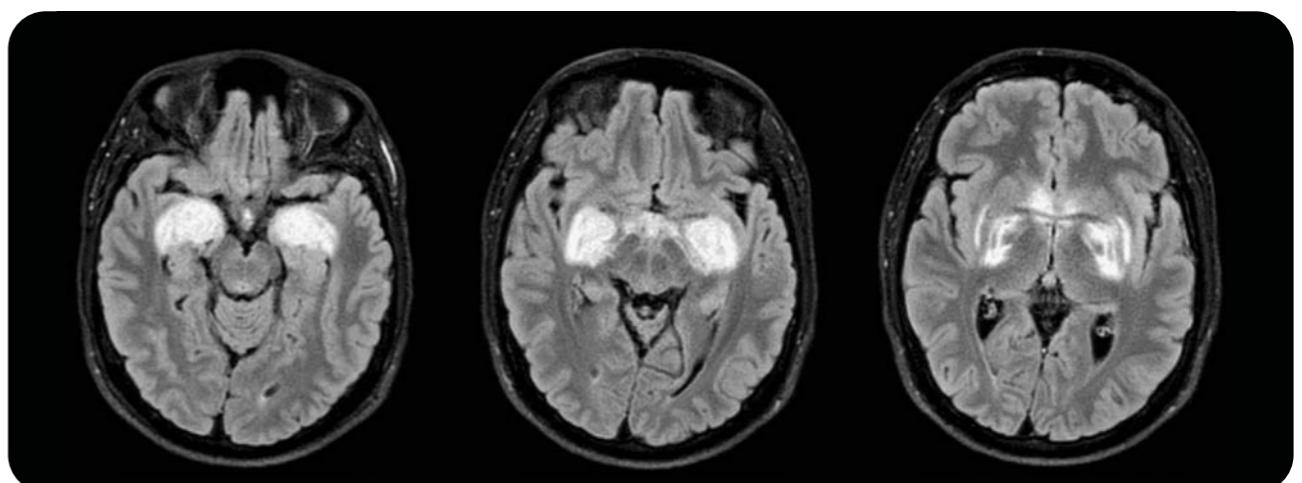


Figura 2. RM craneal, secuencia FLAIR. Hiperintensidad en estructuras temporales mesiales, así como hipotálamo, región sublenticular y subinsular, destacando importante afectación de ambas amígdalas.

sentarse en ocasiones en localizaciones extragonadales como el mediastino¹. La asociación del seminoma extragonadal con la encefalitis anti-Ma2 es poco frecuente, habiendo sido reportado un único caso hasta este momento según la revisión bibliográfica realizada¹.

Existe escasa evidencia sobre cuál es el mejor manejo en esta patología. El tratamiento propuesto incluye el tratamiento específico del proceso tumoral junto con terapia inmunosupresora incluyendo corticoides, inmunoglobulinas intravenosas, plasmaférésis u otros fármacos inmunosupresores en función de la evolución del paciente⁵.

Respecto al pronóstico, los déficits neurológicos mejoran o se estabilizan en torno a un 50 % de los pacientes con encefalitis asociada a anticuerpos anti-Ma2¹.

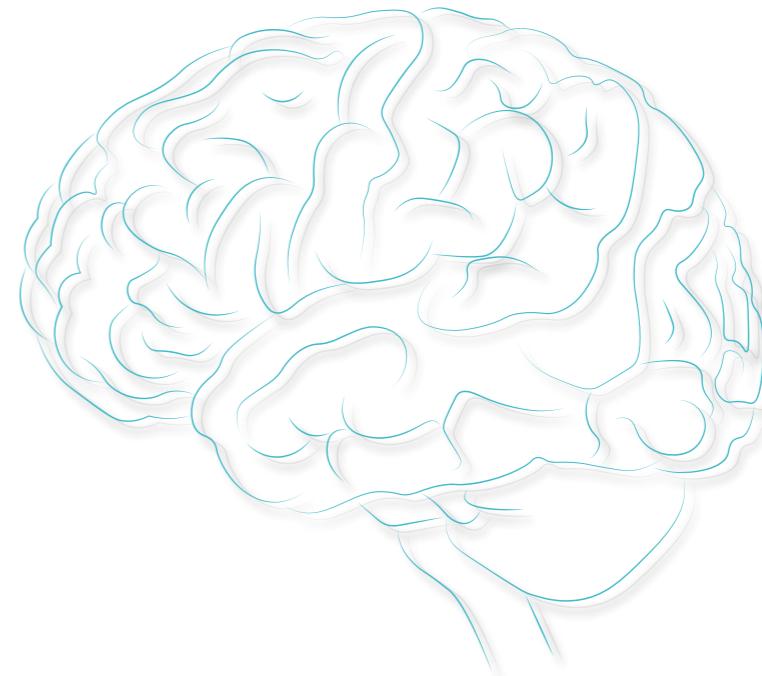
Presentamos el caso de un paciente con encefalitis límbica asociada a anticuerpos anti-Ma2 que presentó un debut atípico con hiposmia e hipogeusia. En la literatura revisada, no se ha descrito ningún caso de encefalitis por anticuerpos anti-Ma2 con este debut clínico.

La búsqueda de neoplasia oculta en estos casos es de gran importancia, como se demuestra con la detección de un seminoma mediastínico, asintomático hasta el momento del ingreso. Cabe destacar que esta asociación es excepcional, existiendo un único caso descrito en la bibliografía consultada.

CONCLUSIÓN

Bibliografía seleccionada

1. Bosemani T, Huisman TAGM, Poretti A. Anti-Ma2-Associated Paraneoplastic Encephalitis in a Male Adolescent With Mediastinal Seminoma. *Pediatr Neurol*. 2014 Apr;50(4):433–4.
2. Dalmau J. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain*. 2004 Jun 16;127(8):1831–44.
3. Probst-Cousin S, Rickert CH, Kunde D, Schmid KW, Gullotta F. Paraneoplastische limbische Enzephalitis. *Pathologe*. 1997 Sep 26;18(5):406–10.
4. Geran R, Uecker FC, Prüss H, Haeusler KG, Paul F, Ruprecht K, et al. Olfactory and Gustatory Dysfunction in Patients With Autoimmune Encephalitis. *Front Neurol*. 2019 May 14;10:480.
5. Kraker J. Treatment of Anti-Ma2/Ta Paraneoplastic Syndrome. *Current treatment options in neurology*. 2009; 11: 46-51.



INTRODUCCIÓN

CASO CLÍNICO: DUANE Y BELL, UNA MIRADA EXTRAÑA

Autor principal: **Eduardo San Pedro Murillo.**

Coautor: **Francisco Javier Azcárate Díaz.**

Supervisor: **Fernando Ostos Moliz.**

Servicio de Neurología, Hospital 12 Octubre. Madrid.

Los Congenital Cranial Dysinnervation Disorders (CCDD) son un espectro clínico-patológico propuesto en 2002 en el 110º ENMC International Workshop para agrupar una serie de entidades cuyo denominador común es ser anomalías congénitas no progresivas del desarrollo, ya sea por inervación deficitaria o aberrante, de los nervios craneales (nc) (típicamente el VIInc y/o los relativos musculatura ocular III, IV, VInc)¹.

Presentamos un caso representativo de un subtipo de CCDD, que ilustra la importancia de conocer estas entidades para evitar estudios y alarma innecesarias para el paciente. Además, en nuestro paciente concurren lo que en apariencia son dos procesos sin relación: se discutirán las posibles implicaciones de esta coincidencia.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Se trata de un varón de 45 años sin antecedentes de interés salvo que hace 10 años presentó un episodio de parálisis de Bell izquierda resuelta sin secuelas tras pauta de habitual corticoesteroides orales (CE vo).

Consulta por un cuadro de instauración rápidamente progresiva a lo largo de las últimas 24h de nueva parálisis facial periférica izquierda que el paciente refiere como similar al sufrido hace 10 años. En un primer interrogatorio, el paciente no refiere otros indicios de afectación neurológica o sistémica en la anamnesis por aparatos.

Exploración

Los únicos hallazgos patológicos en la exploración fueron:

- Por una parte, se objetivo una parálisis facial izquierda con afectación proporcionada superior e inferior y por tanto de perfil periférico.
- Por otra parte, de manera inesperada, se encontraron las siguientes alteraciones de la motilidad ocular extrínseca (MOE) representadas en la ([Figura 1](#)). En el plano horizontal, tanto a la levo como a la dextroversión se apreciaba una restricción en el ojo abducente que apenas sobrepasaba la posición primaria de la mirada (PPM). Los hallazgos eran simétricos y afectaban a todas las modalidades de MOEs, tanto reflejas como voluntarias. A pesar de lo llamativo de la desalineación del eje visual, el paciente no refería diplopía. Los movimientos en el plano vertical y la adducción eran totalmente normales. Además, en el ojo abducente y solo en este, llamaba la atención una disminución de la hendidura palpebral, consecuencia no de un verdadera ptosis si no de un enoftalmos dinámico que desaparecía al volver a la PPM.

El resto de la exploración física y neurológica fue rigurosamente normal.

Pruebas complementarias

- Analítica general con hemograma, bioquímica (glucemia, iones, perfil hepático, perfil renal y PCR) y coagulación dentro de la normalidad.
- Un TAC craneal sin hallazgos patológicos, en el que no se objetivaban alteraciones de las estructuras del sistema nervioso central ni orbitarias.

Diagnóstico

- CCDD clase Duane tipo 1 bilateral según la clasificación de Huber.
- Parálisis facial izquierda periférica recurrente de etiología incierta.

Evolución

Se realizó una segunda anamnesis esta vez dirigida en base a los inesperados hallazgos exploratorios. El paciente negaba tajantemente haber presentado diplopía en momento alguno de su vida. Si recordaba, sin embargo, haber recibido comentarios desde que tenía uso de razón acerca de tener "una mirada extraña" sin poder ser más preciso. No había consultado nunca por este motivo dado que le había acompañado durante toda su vida sin generarle ningún problema. Consecuentemente el paciente rechazó la realización de más estudios complementarios como una RM craneal o un electromiograma (EMG), que si bien hubieran permitido documentar mejor el caso, no suponían un claro beneficio clínico.

Se administró nueva pauta estándar de CE vo. Fue reevaluado al año, habiéndose resuelto por completo la parálisis facial sin evidencia de reinervación aberrante. Los trastornos de la motilidad ocular permanecieron sin cambios.

DISCUSIÓN

El síndrome de Duane tipo I es un CCDD caracterizado por una inervación deficitaria o ausente del recto lateral (RL) por parte del VInc con inervación aberrante secundaria por parte del II-IIInc. Como consecuencia de lo primero, hay una restricción de la abducción a la ipsiversión, y de lo segundo una co-contracción de recto medial y lateral durante la contraversión responsable del enoftalmos dinámico. Nuestro caso, aunque bilateral, es ilustrativo de estos hallazgos típicos. Existen otros tipos de Duane mucho menos frecuentes expresión de los diferentes grados de déficit inervativo e inervación aberrante posibles. La etiología es mal conocida habiéndose postulado multiplicidad de causas².

Una buena exploración neurooftalmológica puede de ser suficiente para establecer el diagnóstico en la mayoría de los casos. Si existieran dudas, una RM con secuencias para visualizar nncc puede demostrar su ausencia, y el EMG puede demostrar los patrones anormales de activación de la musculatura ocular extrínseca descritos².

Típicamente, cursa sin diplopía, con lo que no es raro que pasen desapercibidos hasta edades



Figura 1. (A) hallazgos al intentar la dextroversión. (B) y al intentar la levoversión.

Obsérvense en ambas imágenes los hallazgos exploratorios típicos del síndrome de Duane, descritos con detalle en el apartado "exploración". Nótense además, aunque no están siendo explorados específicamente, los datos sutiles pero claros de parálisis facial izquierda (borramiento de líneas de expresión izquierdas, desviación derecha del filtrum nasal, etc).

* El paciente dio su consentimiento para la difusión de estas imágenes con fines científicos.

CONCLUSIÓN

avanzadas. Probablemente, el SNC suprime la falsa imagen, pero dado que esto no ocurre en todas las posiciones de la mirada (a diferencia de otras causas de estrabismo en el niño en las que hay un ojo claramente dominante), no tiene por qué generar ambliopía. Si se detecta a tiempo, y es grave, puede ser subsidiario de cirugía².

Una pregunta que nuestro caso suscita es si la concurrencia entre parálisis de Bell recurrente y síndrome de Duane en nuestro paciente expresa una relación casual o causal. ¿Podría el Duane predisponer a parálisis faciales de repetición?

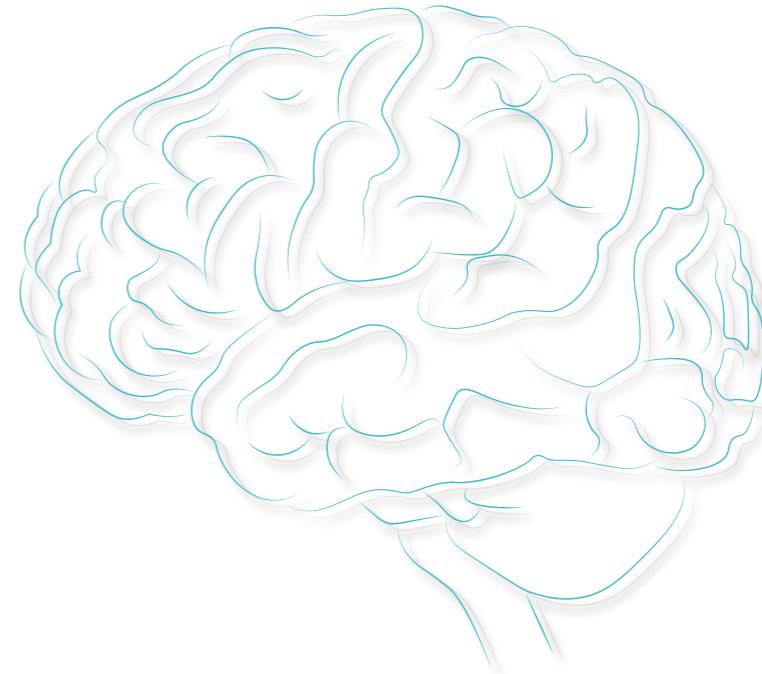
Aunque se considera que en el Duane no se afecta el VII nervio craneal, el paradigma de los CCDD puede ofrecer plausibilidad biológica a esta hipótesis. Existe un notable solapamiento entre las entidades que lo conforman (p.ej: en el síndrome de Moebius es habitual la afectación, además del VII par, del VI par como en el Duane)³, y se han identificado factores etiológicos comunes (p.ej: Talidomida, cuya capacidad para causar combinaciones en grado variable de Duane y Moebius es bien conocida)⁴.

Se sabe que ciertas entidades predisponen a sufrir parálisis faciales de repetición, como es el caso del Melkersson-Rosenthal, que se estima responsable del 23%^{4,5}. No obstante, existe un porcentaje significativo cuya causa se desconoce. El espectro de los CCDD podría quizás rendir cuenta de algunos de estos casos. Se necesitarían estudios convenientemente diseñados para probar esta hipótesis.

- El Duane es una causa desalineación congénita del eje visual que puede pasar desapercibida hasta la edad adulta. La ausencia de diplopia y la retracción ocular son claves para un correcto diagnóstico que evite yatrogenia y alarma en el paciente
- La concurrencia en nuestro caso de Duane y parálisis faciales recurrentes podría ser

Bibliografía seleccionada

1. Gutowski, N. J., Bosley, T. M., & Engle, E. C. (2003). 110th ENMC International Workshop: The congenital cranial dysinnervation disorders (CCDDs) - Naarden, The Netherlands, 25-27 October, 2002. *Neuromuscular Disorders*, 13(7-8), 573-578.
2. Kekunnaya, R., & Negalur, M. (2017). Duane retraction syndrome: Causes, effects and management strategies. *Clinical Ophthalmology*, 11, 1917-1930.
3. Wehl, G., & Rauchenzauner, M. (2018). A Systematic Review of the Literature of the Three
4. Related Disease Entities Cheilitis Granulomatosa, Orofacial Granulomatosis and Melkersson – Rosenthal Syndrome. *Current Pediatric Reviews*, 14(3), 196–203.
5. Miller, M. T., & Strömland, K. K. (2011). What can we learn from the thalidomide experience: An ophthalmologic perspective. *Curr Opin in Ophthalmol*, 22(5), 356–364.
6. Ciriaciu, D., Goanta, C. M., & Ciriaciu, M. D. (2014). Recurrences of Bell's palsy. *Journal of Medicine and Life*, 7 Spec No. 3(3), 68–77.



INTRODUCCIÓN

MENINGITIS RECURRENTE A LO LARGO DE UNA DÉCADA COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE BEHÇET

Autores: Miguel Jesús Sánchez Boyero; Manuel García Ruiz; Ricardo Constantino Ginestal López.

Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

La enfermedad de Behçet es un proceso inflamatorio crónico, recurrente, multisistémico de etiología desconocida. Dentro de las manifestaciones clínicas más habituales de la enfermedad se encuentran las aftas orales y/o genitales, la afectación oftalmológica, la presencia de artritis, enfermedad inflamatoria intestinal, eventos trombóticos arteriales y/o venosos y la afectación del sistema nervioso central (SNC)¹.

La afectación neurológica aparece en un 3-10% de los pacientes con enfermedad de Behçet, siendo la clínica más habitual la afectación parenquimatosa por vasculitis de pequeño vaso. No obstante, el espectro clínico de la enfermedad puede ser muy variable incluyendo trombosis de senos venosos cerebrales, meningitis linfocitaria o incluso afectación del sistema nervioso periférico².

Anamnesis

CASO CLÍNICO

Varón de 45 años que acude a urgencias el 11/09/2020 por cuadro de 5 días de evolución de cefalea opresiva holocraneal, de intensidad progresiva hasta alcanzar un acmá de 8/10. Niega fotoftobia, sonofobia y osmofobia. El dolor no aumenta con maniobras de Valsalva, ni se modifica con la postura y tampoco presenta patrón horario característico.

El paciente ha presentado un vómito aislado en contexto de toma de abundantes analgésicos. No refiere otra sintomatología neurológica a la anamnesis dirigida.

Desde el punto de vista sistémico el paciente presenta, desde hace al menos una semana, aftas en cavidad bucal con odinofagia. Niega síndrome constitucional. No aftas en región genital, ni molestias oculares. No artralgias, ni artritis. No lesiones cutáneas.

Previamente, en los años 2011 y 2013, el paciente había presentado dos cuadros de meningitis linfocitaria asociados a la presencia de aftas orales, siendo interpretados en el posible contexto de una meningitis recurrente de Mollaret, aunque en ninguno de los dos episodios se logró filiación etiológica tras estudios serológicos y del líquido cefalorraquídeo.

Exploración

- Nivel de conciencia, funciones cognitivas y lenguaje:** consciente. Orientado en persona, espacio y tiempo. Atento. Obedece órdenes axiales y apendiculares de hasta 3 secuencias. Obedece órdenes condicionales y subordinadas. Nomina 5/5. Repite palabras, pseudopalabras y frases complejas. No negligencia en la prueba de la mediatriz.

- Pares craneanos (PPCC):** campimetría visual de cribado sin alteraciones. Movimientos oculares extrínsecos sin limitaciones. Sensibilidad facial preservada. Facies simétrica, sin paresias. PPCC bajos sin alteraciones.

- Motor:** no claudica, prona, ni excava en maniobras globales antigravatorias de miembros superiores. No claudica en maniobras globales de miembros inferiores. Reflejo cutáneo plantar flexor bilateral.

- Sensibilidad:** no regiones de hipoestesia.

- Coordinación:** no ataxia, ni dismetría en maniobras dedo-nariz-dedo, ni talón-rodilla de manera bilateral.

- No presencia de signos meníngeos.

- Exploración sistémica:** eupneico. Normocaloreado, normohidratado y normoperfundido. No ojo rojo. Se observa lengua saburral y aftas orales en mucosa de labio inferior, especialmente en el lado derecho, y aftas en 1/3 posterior de la lengua. Auscultación cardiopulmonar sin alteraciones. Exploración abdominal normal. No edemas, ni signos de artritis.

Pruebas complementarias

- Análisis sanguíneo:** hemoglobina 15.4 g/dL, leucocitos 20900/uL, neutrófilos 17200/uL, plaquetas 294000/uL, PCR 7.82 mg/dL, procalcitonina 0.08 ng/mL. Resto de parámetros sin alteraciones.
- Radiografía de tórax:** índice cardiotorácico normal. No presencia de infiltrado pulmonares o adenopatías.

- Estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) con citobioquímica:** 305 leucocitos (98% mononucleares), 322 hematíes, 59 proteínas, 67 glucosa para una glucemia de 76 mg/dL (La Tabla 1 muestra los resultados citobioquímicos del LCR en los 3 episodios de meningitis). Tinción de Gram y cultivo del LCR: sin hallazgos. PCR de virus neurotropos en LCR: negativo para todos los virus de la familia herpes y enterovirus.

- Serologías:** negativas para VHC, Sífilis, VIH, Toxoplasmosis, VHB, VHS 1 y 2, CMV, B. burgdorferi, C. trachomatis, R. conorii. Positivas para Ig EBNA y M. pneumoniae Ig G positivo con Ig M negativo.

- Resonancia magnética craneal:** Focos de realce leptomenígeo en regiones parietooccipitales y cerebelo (Figura 1).

- Estudio de autoinmunidad:** ANA, c-ANCA, p-ANCA, anticuerpos anti-MBG negativos. Anticuerpos tiroideos negativos. Niveles de complemento C3 y C4 normales. HLA B51: positivo.

Diagnóstico

Enfermedad de Behçet incompleta según criterios de O'Duffy-Goldstein.

Evolución

Dada la presencia de cuadros recurrentes de meningitis linfocitaria no filiada asociados a aftas orales, se decidió solicitar interconsulta a Reumatología ante la sospecha de una posible enfermedad de Behçet. Se realizó estudio inmunológico que no mostró presencia de autoanticuerpos, lo que descartaría otras enfermedades autoinmunes sistémicas como un lupus eritematoso sistémico. Asimismo, se llevó a cabo determinación de HLA B51 con re-

Características del líquido cefalorraquídeo	Julio/ 2011	Enero/2013	Septiembre/2020
Leucocitos	124/uL (100% mononucleares)	120/uL (90% mononucleares)	350/uL (96% mononucleares)
Proteínas	40 mg/dL	43 mg/dL	57 mg/dL
Glucosa	58 mg/dL para una glucemia de 87 mg/dL	72 mg/dL para una glucemia de 90 mg/dL	66 mg/dL para una glucemia de 90 mg/dL

Tabla 1. Características citobioquímicas del LCR durante los brotes.

sultado positivo. Dado que el paciente cumplía criterios diagnósticos de O'Duffy-Goldstein para enfermedad Behçet incompleta (2 puntos en relación con presencia de meningoencefalitis y aftas orales recurrentes, habiéndose descartado la presencia de otras enfermedades autoinmunes o infecciones herpéticas), se decidió iniciar tratamiento con prednisona 1 mg/kg/día y colchicina, tras lo que el paciente presentó mejoría franca de la cefalea, las aftas orales y la lengua saburral.

Tras la estabilización clínica, el paciente fue dado de alta con cita en consultas de Reumatología para valorar inicio de tratamiento inmunosupresor.

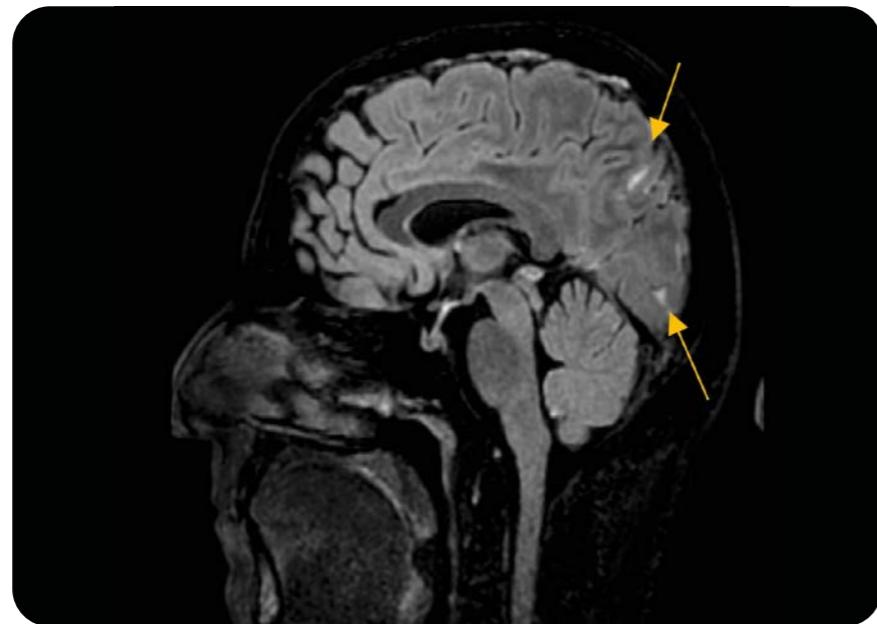


Figura 1. Resonancia Magnética encefálica, corte sagital en T1 potenciado con gadolinio. Focos de realce leptomenígeo en regiones parietooccipitales y cerebelo (flechas).

DISCUSIÓN

La meningitis recurrente es un escenario clínico raro con un amplio diagnóstico diferencial, en cuyo seno se engloban entidades con gran variabilidad pronóstica³.

En el caso de nuestro paciente se llevó a cabo un exhaustivo estudio a lo largo de varios años, descartándose algunas de las etiologías más frecuentes como las infecciones del SNC, especialmente virales por VHS-1 o 2, la presencia de neoplasias malignas (ej. metástasis leptomenígea de un tumor sólido, meningitis linfomatosa) o benignas (quistes epidermoides) y la toma de fármacos.

Aunque no siempre incluidas entre las opciones diagnósticas iniciales, las enfermedades autoinmunes serían otra de las entidades a considerar en dicho diagnóstico diferencial.

La variabilidad clínica, la implicación de múltiples aparatos y sistemas y la ausencia de marcadores biológicos definitivos constituyen un considerable reto para el clínico, derivando en muchas ocasiones en un importante retraso diagnóstico¹.

En el caso de la enfermedad de Behçet solo el 7,5% de los pacientes presentan afectación del SNC como presentación inicial, siendo

especialmente infrecuente que esta sea en forma de meningitis recurrente⁴. En el caso que presentamos fue necesario un seguimiento de 9 años y la presencia de tres brotes de enfermedad para acabar realizando un diagnóstico definitivo. No obstante, el hecho de que la principal mortalidad asociada a esta entidad venga determinada por las manifestaciones neurológicas y vasculares pone de relieve la importancia de reconocer precozmente estas formas de presentación atípica.

CONCLUSIÓN

En pacientes con meningitis recurrentes y pruebas negativas para las etiologías más comunes, la enfermedad de Behçet debería estar incluida dentro del diagnóstico diferencial. Dada su diversidad clínica, una elevada sospecha diagnóstica es necesaria para poder instaurar un tratamiento precoz que suprima de manera temprana la actividad inflamatoria, evitando la aparición de secuelas irreversibles.

Bibliografía seleccionada

1. Alperi López, M., 2014. Manual SER de enfermedades reumáticas. 6th ed. Madrid: Mercedes Alperi López, pp.427-434.
2. Pavlakis, P., 2020. Rheumatologic Disorders and the Nervous System. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology, 26(3), pp.591-610.
3. Rosenberg, J. and Galen, B., 2017. Recurrent Meningitis. Current Pain and Headache Reports, 21(7).
4. Riera-Mestre, A., Martínez-Yelamos, S., Martínez-Yelamos, A., Ferrer, I., Pujol, R. and Vidal-Ller, A., 2010. Clinicopathologic features and outcomes of neuro-Behçet disease in Spain: A study of 20 patients. European Journal of Internal Medicine, 21(6), pp.536-541.



CASO CLÍNICO

EL LADO OSCURO DEL SÍNCOPE

Autor principal: **Sergio Secades García.**

Supervisor: **Cristian Rizea.**

Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Frecuentemente tanto en el ámbito ambulatorio así como en la urgencia, los pacientes que consultan por síncopes suelen ser derivados para valoración por Neurología. En todos los casos es preciso atender a cualquier signo de alarma de los mismos, así como su repetición en el tiempo, refractariedad a medidas terapéuticas o afectación de otros órganos o sistemas. Este caso clínico representa un ejemplo de una entidad poco frecuente pero sí muy grave y difícil de diagnosticar si no se tiene presente en el diagnóstico etiológico del síncope.

Anamnesis

Presentamos el caso de una paciente de 67 años con antecedentes médicos de hipertensión arterial, asma bronquial, trastorno ansioso y temblor esencial. La paciente se encuentra bajo tratamiento con Venlafaxina 150 mg/día, Rivotril 2mg 0-1-1, Zonegrán 50mg/1-0-1, Seretide, Furosemida 40mg 0-1/2-0, Montelukast 10mg 0-0-1 y Salbutamol.

Inicio de la clínica consistente en síntomas de mareo de características ortostáticas de un mes de evolución. Adicionalmente, refiere diarrea de aproximadamente dos meses de evolución, sin productos patológicos, dolor abdominal inespecífico y astenia intensa. La clínica evoluciona progresivamente y la paciente comienza con episodios presíncopales en relación con ortostatismo por los cuales acude en varias ocasiones a urgencias, objetivándose una hipotensión arterial. Ante los cuadros presíncopales de repetición, es derivada a consultas de Neurología bajo sospecha de posible disautonomía.

Exploración

Se realiza una primera exploración general y neurológica, que se encuentra dentro de la normalidad

Pruebas complementarias

RMN cerebral, base de cráneo y cervical: que no muestra alteraciones significativas. Duplex de troncos supraaórticos: Sin signos hemodinámicos de estenosis. Ecocardiograma transtorácico: Sin hallazgos patológicos. TC toraco-abdomino-pélvico: Sin alteraciones significativas. Doppler de miembros inferiores: Sistema venoso profundo permeable y compresible.

Estudio EMG-ENG y PESS normales. No hay evidencias de polineuropatía. Se realiza electroencefalograma que tampoco muestra alteraciones significativas. Se amplía estudio mediante realización de SPECT cerebral, que muestra una disminución de la densidad de los transportadores presinápticos de dopamina a nivel de putámenes, de escasa relevancia metabólica. El estudio gammagráfico MIBG muestra hallazgos compatibles con denervación simpática cardiaca.

En los estudios de laboratorio, se realizan análisis sanguíneos de rutina, sin alteraciones. Se solicita un estudio de orina de 24 horas, lla-

mando la atención una elevación de la gastrina: 362 (13-150), por lo que se realiza una gastoscopia, que muestra signos de gastritis atrófica.

Evolución

En las sucesivas revisiones la paciente continúa con episodios sincopales en relación al ortostatismo, siendo cada vez más frecuentes. Persiste diarrea. No presenta alteraciones sudomotoras. Refiere roncopatía con apneas, inquietud nocturna y fragmentación del sueño, sin parasomnias. Presenta leve disartria y disfagia de nueva aparición y fotofobia.

Se realiza valoración en Unidad de Sistema Nervioso Autónomo. En el estudio de mesa basculante (**Figura 1**): La maniobra de basculación produce un descenso muy importante de la TA que se mantiene a lo largo de la prueba, llegando a cifras de 70/40 mm Hg en ausencia de cardioaceleración compensadora

Se inicia tratamiento con hidrocloruro de etilefrina. Durante los siguientes meses, la paciente evoluciona desfavorablemente. Tras dar pocos pasos comienza la sintomatología presíncopal. Experimenta empeoramiento de xerostosis e hipofonía de nueva aparición. Ante el empeoramiento se decide iniciar tratamiento con midodrina, a pesar de lo cual persiste un empeoramiento progresivo, con hiporexia con pérdida de 12 kg, diarrea de hasta 16 deposiciones diarias, edemas periféricos y parestesias distales en extremidades inferiores. Se repite de nuevo estudio analítico, que muestra alterados los siguientes parámetros: proBNP 4100; proteinuria mixta de 2,8g/24h con cadenas ligeras libres en orina e hipoalbuminemia.

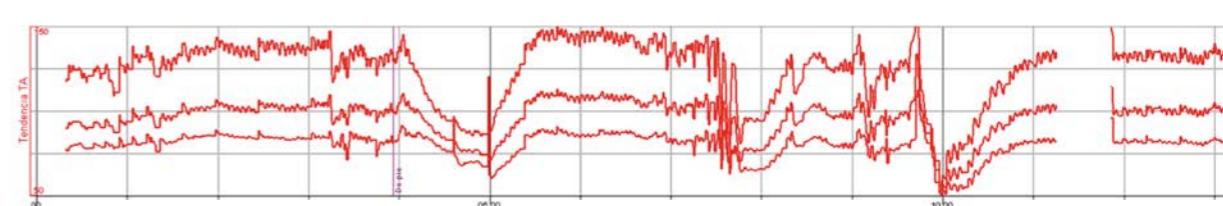
Se decide realizar biopsia de médula ósea: se observan numerosas células plasmáticas con

expresión CD138, predominio de expresión cadenas ligeras kappa, con persistencia de expresión cadena ligera lambda. Depósito de material hialino eosinófilo que se tiñe con el rojo Congo y con IHQ para cadenas ligeras kappa. Estos hallazgos sugieren el diagnóstico de amiloidosis.

Se inicia tratamiento con Bortezomib y dexametasona, pero la clínica continúa agravándose y tras 1 año del diagnóstico, la paciente fallece a causa de la evolución de su enfermedad. Se realiza estudio de necropsia, confirmándose el diagnóstico de amiloidosis AL, con afectación del sistema nervioso, cardiaca y renal.

DISCUSIÓN

La amiloidosis AL suele ser una enfermedad de evolución rápida cuyo cuadro inicial es un conjunto pleiotrópico de síndromes clínicos, cuya identificación es el elemento fundamental para emprender las investigaciones diagnósticas apropiadas. Con frecuencia surgen síntomas inespecíficos como fatiga y pérdida de peso; sin embargo, rara vez se piensa en la enfermedad hasta que surgen los síntomas atribuibles a un órgano específico. Los riñones son los órganos afectados con mayor frecuencia, en 70 a 80% de los pacientes. La amiloidosis renal suele manifestarse por proteinuria, a menudo en los límites nefróticos y se acompaña de hipoalbuminemia significativa. Le sigue en frecuencia la cardiopatía. A nivel del sistema nervioso, se produce un depósito de amiloide en ganglios dorsales, siendo parte importante de la polineuropatía, con la consecuente afectación de los ganglios del sistema nervioso autónomo, troncos nerviosos y estructuras vasculares adyacentes justifican la disautonomía. Entre los síntomas del sistema ner-



De pie

Marker time	IBI	FC	Sis	Dia	TAM	VS	GC	RVP	dP/dt
00:03:56	Mean	0.683	88	135	86	104	41	3.6	2303
	SD	0.005	1	5	3	4	2	0.2	1015
	Max	0.695	89	145	91	110	44	3.9	182
	Min	0.675	86	128	82	98	38	3.3	2570
									1164
									939

Figura 1. TA basal de 135/85 a 88 lpm, sin variabilidad cardiorrespiratoria fisiológica. La maniobra de basculación produce un descenso muy importante de la TA que se mantiene a lo largo de la prueba, llegando a cifras de 70/40 mm Hg en ausencia de cardioaceleración compensadora (barorreflejo abolido). La vuelta al decúbito supino se produce con una adaptación normal

vioso están neuropatía sensitiva periférica, disfunción del sistema autónomo con perturbaciones de la motilidad del tubo digestivo o ambos trastornos (saciedad temprana, diarrea o estreñimiento), e hipotensión ortostática y postprandial. Como se puede observar, nuestro caso representa un ejemplo del reto diagnóstico que puede suponer esta entidad. La paciente presentaba una afectación predominante del sistema nervioso autónomo, con alteración precoz del hábito intestinal. Su progresivo empeoramiento, condicionó la realización de pruebas diagnósticas, que confirmaron la afectación autonómica, con síntomas clave como episodios sincopales en relación al ortostatismo, diarrea y fotofobia (por afectación de los movimientos oculares intrínsecos). A nuestra paciente se le realizó una biopsia subcutánea de grasa abdominal, que no mostró hallazgos patológicos. Según las principales vías clínicas, la biopsia de grasa abdominal o rectal es el primer paso diagnóstico ante la sospecha de amiloidosis, pero existen un elevado porcentaje de falsos negativos y ante la elevada sospecha clínica, puede estar justificada la biopsia de otros tejidos, en especial la médula ósea. Tras el empeoramiento clínico y el hallazgo de cardiopatía y en especial, de nefropatía con proteinuria en rango nefrótico con cadenas ligeras libres en orina e hipoalbuminemia, hallazgos que en los primeros análisis no se detectaron, se volvió imperativo profundizar en el diagnóstico de amiloidosis mediante bipsia de médula ósea, confirmándose la sospecha clínica en la anatomía patológica.

Los tratamientos actuales se orientan a los plasmocitos clonales de médula ósea y para ese fin se valen de las técnicas utilizadas contra el mieloma múltiple, pero sólo la mitad de pacientes son elegibles para técnicas invasivas dada la mala tolerancia por su afectación multiorgánica.

Actualmente, como primera línea de tratamiento se encuentra el Bortezomib. Consigue elevar la supervivencia a los 24 meses hasta un 76% de pacientes, con periodo libre de progresión de enfermedad mayor frente a placebo. Principalmente mejora de la función renal, hasta en un 60% de pacientes, con mejoría de función cardíaca en un 40% de pacientes.

-
- ## CONCLUSIÓN
- En pacientes con síncopes de repetición, hay que prestar especial atención a los signos y síntomas acompañantes que pueden dirigirnos hacia etiologías concretas (disautonomía por enf.neurodegenerativas, polineuropatías periféricas...)
 - Siempre hay que realizar una historia clínica detallada y nunca hay que olvidar el papel de la medicación en pacientes con síncopes
 - La amiloidosis AL es una enfermedad multisistémica de mal pronóstico. Hay que sospecharla ante pacientes con disautonomía, afectación cardíaca y afectación renal

Bibliografía seleccionada

Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2020 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol.* 2020 Jul;95(7):848-860.

Kastritis E, Leleu X, Arnulf B, Zamagni E, Cibeira MT, Kwok F, Mollee P, Hájek R, Moreau P, Jaccard A, Schönland SO, Filshie R, Nicolas-Vireli-

zier E, Augustson B, Mateos MV, Wechalekar A, Hachulla E, Milani P, Dimopoulos MA, Fermant JP, Foli A, Gavriatopoulou M, Klerys C, Palumbo A, Sonneveld P, Johnsen HE, Merlini G, Palladini G. Bortezomib, Melphalan, and Dexamethasone for Light-Chain Amyloidosis. *J Clin Oncol.* 2020 Oct 1;38(28):3252-3260.



SÍNDROME DE SUSAC. CONSTRUYENDO LA TRÍADA.

Autor: Erik S. Stiauren Fernández.
Coautora: Beatriz Eva Martínez García.
Supervisora: Susana Sainz de La Maza.
Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Presentamos el caso de una mujer de 36 años que en el contexto de embarazo y postparto presenta en un plazo de 6 meses cuatro episodios de hipoacusia súbita alterna y un episodio de pérdida de visión brusca con afectación retiniana. Tras estudio etiológico extenso, es diagnosticada de Síndrome de Susac. Recibe varios ciclos de corticoides y ante la escasa respuesta se decide tratamiento con inmunoglobulinas. El síndrome de Susac es una entidad muy infrecuente pero con una serie de manifestaciones características que deben hacernos sospechar su diagnóstico. Habitualmente presenta un curso autolimitado que responde bien al tratamiento inmunosupresor precoz¹.

Anamnesis

Mujer de 36 años con único antecedente médico conocido de hipotiroidismo posgestacional en tratamiento sustitutivo. Ha tenido dos embarazos a término, dando a luz por segunda vez en septiembre de 2020.

La paciente comienza desarrollando un cuadro de sordera súbita en el oído izquierdo en junio de 2020, coincidiendo con el tercer trimestre de su embarazo, del cual se recupera completamente tras un ciclo de corticoides orales, con audiometría de control normal. Posteriormente en agosto, tras cuadro catarral, presenta un episodio de mareo intenso y cortejo vegetativo, sin giro de objetos, que asocia en aquella ocasión hipoacusia del oído derecho. Es tratada de nuevo con corticoides orales con mejoría parcial de la hipoacusia. Después, en septiembre, una semana después de dar a luz, vuelve a tener un episodio súbito de sordera en el oído izquierdo, con respuesta parcial a corticoides orales. En noviembre presenta por primera vez un episodio brusco de pérdida de visión en el ojo izquierdo. Es valorada por Oftalmología objetivándose una obstrucción de una arteria temporal retiniana, por lo que se inicia tratamiento antiagregante con ácido acetilsalicílico. Una semana después, vuelve a presentar un nuevo episodio de pérdida de audición izquierda y recibe tratamiento con bolos de un gramo de metilprednisolona durante 5 días. La paciente niega clara mejoría y aqueja dificultades cognitivas leves. Ante la ausencia de respuesta, se decide tratamiento con inmunoglobulinas e inmunosupresores.

Exploración

- Afebril y hemodinámicamente estable, con exploración general sin alteraciones.
- **NRL:** funciones superiores conservadas. En campimetría por confrontación se objetiva una cuadrantanopsia nasal inferior en el ojo izquierdo. Hipoacusia bilateral grave con dificultad para discriminar palabras en una conversación normal pero capacidad de percibir voces fuertes emitidas a corta distancia. Resto de pares craneales conservados. Fuerza y sensibilidad conservadas en las cuatro extremidades. Reflejos levemente exaltados en las cuatro extremidades. Coordinación y marcha conservadas.

- **Exploración oftalmológica:** en fondo de ojo se aprecian áreas parcheadas de palidez retiniana en la región temporal del ojo izquierdo, sin afectación macular.

Pruebas complementarias

- **Analítica de sangre:**
 - Estudio básico con bioquímica, hemograma y hemostasia normales.
 - TSH y vitamina D normales.
 - Estudio de hipercoagulabilidad y trombofilias: sin hallazgos.
 - Estudio inmunológico: hipocomplementemia C3 (60), con C4 e inmunoglobulinas normales. Factor reumatoide, ANAs, ENAs, ANCAs y anticuerpos antifosfolípido, antitiroideos, anti-GAD y de celiacos negativos. Anti-MOG y AQP4 negativos.
 - Serologías negativas excepto IgG positiva para CMV y VEB.
- **LCR:** bioquímica e inmunofenotipo normales, citología negativa, PCR de virus neurotropos negativa, BOC negativas, y anticuerpos onconeuronales y antineuropilo negativos.
- **Resonancia magnética craneal (Figura 1):** se observan múltiples lesiones en sustancia blanca supra- e infratentoriales con captación de contraste, sin edema vasogénico, además de realce leptomenígeo.
- **Resonancia magnética craneal de control al mes (tras corticoterapia intravenosa):** se ob-

serva reducción de las lesiones hiperintensas y del realce postcontraste.

- **PET-TC:** sin datos sugerentes de neoplasia oculta.

- **Audiometría (Figura 2):** hipoacusia neurosensorial bilateral severa en graves.

- **Campimetría (Figura 3):** defecto nasal inferior y arciforme del ojo izquierdo, nasal paracentral más leve en el ojo derecho.

- **Angiografía con fluoresceína:** en el ojo izquierdo se aprecia realce de la pared arteriolar con leakage segmentario y varias oclusiones en ramas temporales.

Diagnóstico

Síndrome de Susac

Evolución

Es dada de alta tras administración de inmunoglobulinas a dosis de 0.4 mg/Kg durante 5 días. Tras revisión en consultas al mes del alta, la paciente no vuelve a presentar nuevos episodios de déficit neurológico ni empeoramiento de la clínica previa, aunque persiste con la cuadrantanopsia del ojo izquierdo e hipoacusia bilateral. Además, aqueja cefalea leve y fallos de memoria y de concentración sin compromiso funcional. Se decide iniciar tratamiento inmunosupresor de mantenimiento con Rituximab 1000 mg iv semestral. Por otra parte, se mantiene tratamiento antiagregante con 100 mg al día de ácido acetilsalicílico.

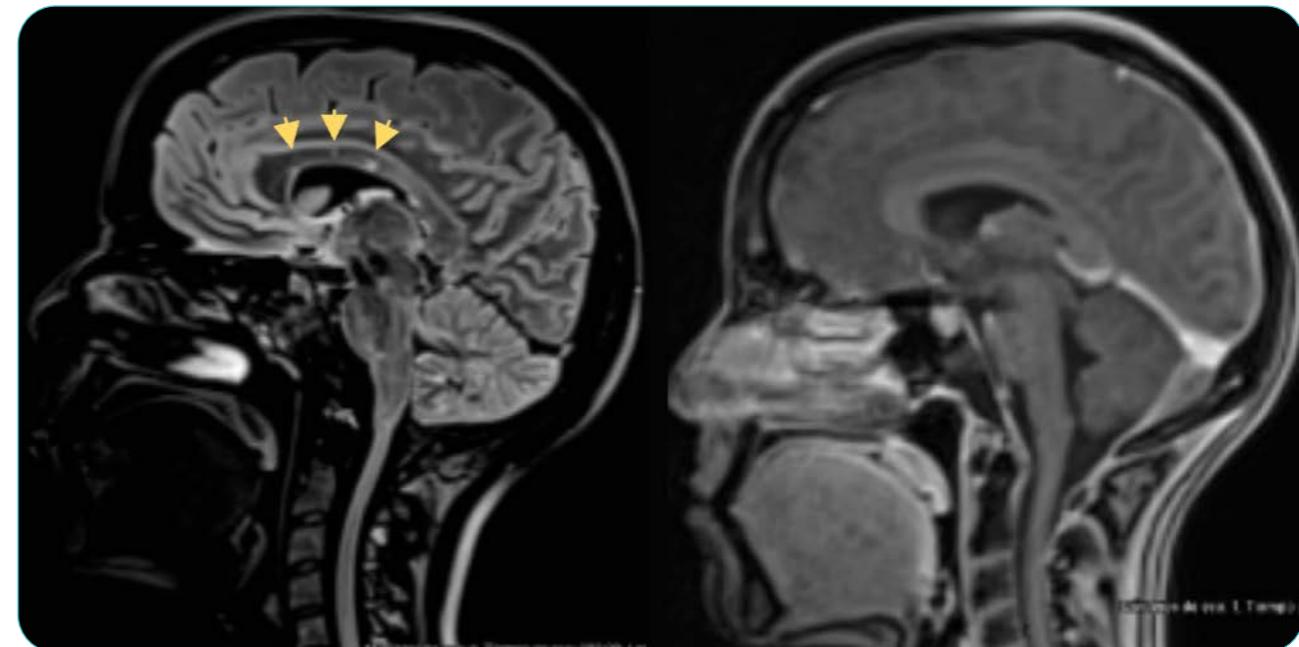


Figura 1. 3 lesiones redondeadas hiperintensas en FLAIR tipo "snow ball" (flechas) en el cuerpo calloso, además de realce leptomenígeo.

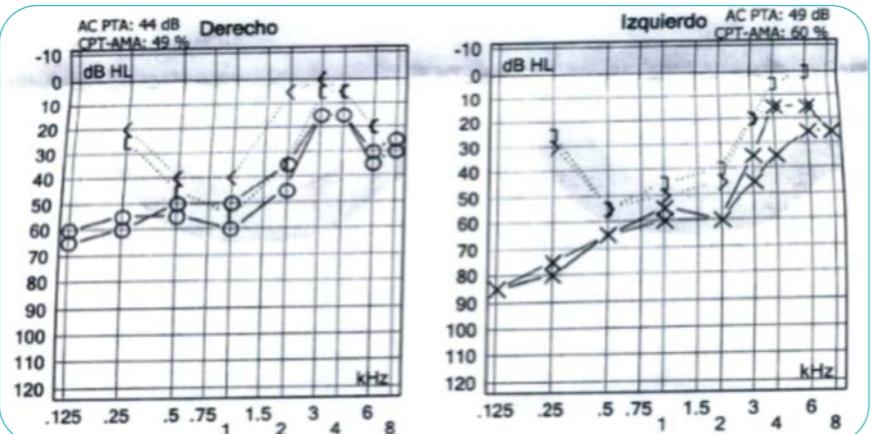


Figura 2. Hipoacusia neurosensorial bilateral severa en graves, mayor en oído izquierdo.

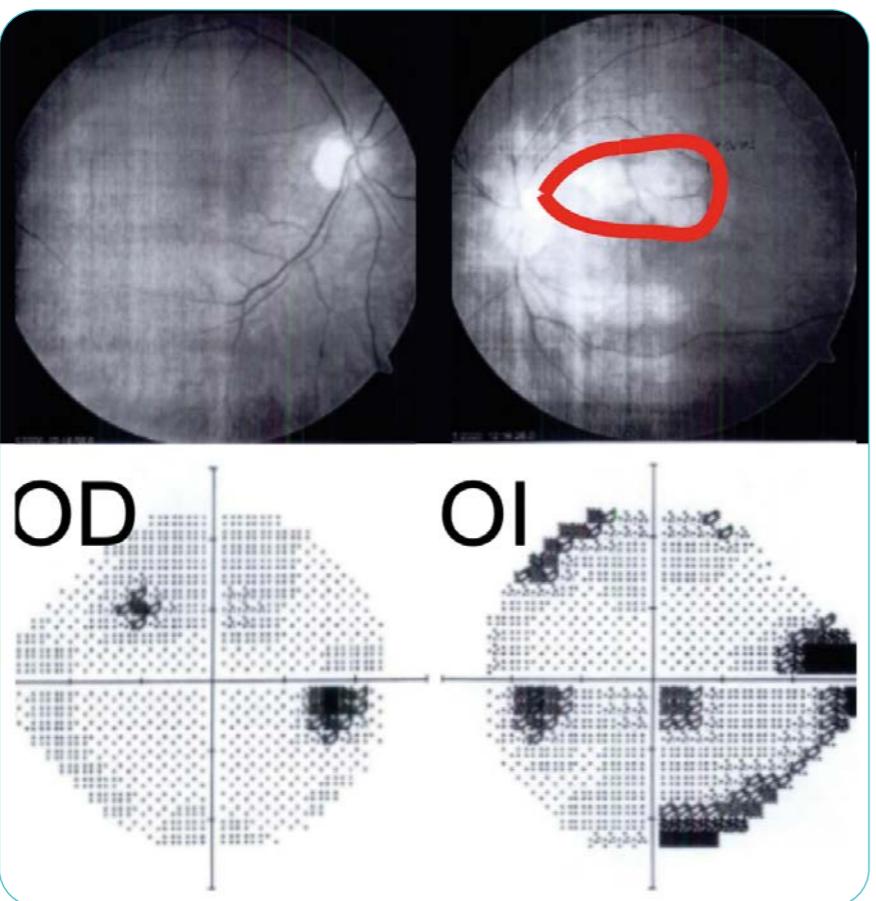


Figura 3. Edema parcheado en el OI (imágenes derechas). Defecto nasal inferior y arciforme del OI, nasal paracentral más leve en OD (a la izquierda).

DISCUSIÓN

El síndrome de Susac es una enfermedad rara de la que se han descrito poco más de 300 casos hasta la fecha. Ocurre en un ratio mujeres:hombres de 3.5 y en un rango de edad promedio entre los 16 y 40 años. Se han descrito 7 casos asociados al embarazo, 4 al posparto y 19 a infecciones previas, condiciones que se han producido en el caso de nuestra paciente².

La tríada característica de encefalopatía, oclusión arterial retiniana e hipoacusia neurosensorial solo está presente en un 13% de los casos². El curso clínico suele ser monocíclico, que se define como fluctuante pero autolimitado en menos de 2 años, aunque también se han dado casos policílicos o crónicos. Aunque la etiología no queda comple-

tamente clara, se estipula que se trata de una vasculopatía inmunomedida por anticuerpos antiendotelio que afecta a la microcirculación

de los tejidos cerebral, retiniano y del oído interno, produciendo microinfartos. Este proceso a nivel del cuerpo calloso produciría las típicas lesiones en "snow ball" (Figura 1). En la retina son características las oclusiones de ramas arteriales y las placas de Gass, focos arteriolares de material ateromatoso. A nivel del oído interno, la hipoacusia habitual suele ser de tonos graves-medios, como se muestra en la audiometría de nuestra paciente (Figura 3).

Para un diagnóstico definitivo de sd. de Susac es necesario demostrar pérdida auditiva y afectación retiniana, bien con oclusiones arteriales o con realce de la pared en angiografía. Radiológicamente debe haber múltiples lesiones hiperintensas en T2, localizándose una de estas lesiones en el cuerpo calloso. Nuestra paciente cumple estos criterios. No obstante, uno de los diagnósticos diferenciales a tener en cuenta por su edad es la esclerosis múltiple, aunque la descartamos porque no tenía BOC en LCR y por los hallazgos radiológicos y en pruebas oftalmológicas³.

Por lo general, la respuesta al tratamiento corticoideo e inmunsupresor en el sd. de Susac suele ser eficaz en enlentecer o mejorar el déficit visual o el cognitivo, mientras que la hipoacusia en cambio suele ser irreversible¹. No tratar

adecuadamente y a tiempo esta entidad puede llevar a un deterioro cognitivo significativo hasta en un 50% de los pacientes, por lo que ante la sospecha clínica inicial es esencial profundizar en el diagnóstico e incluir en el estudio una RM, una angiografía ocular y una audiometría⁴.

En los casos que no responden a corticoides, se recomienda el tratamiento con inmunoglobulinas de forma concomitante o secuencial, pudiendo dar el tratamiento mensualmente hasta 6 meses. Si existe progresión clínica o radiológica también se recomienda tratamiento inmunsupresor con rituximab o micofenolato, pudiendo usarse la ciclofosfamida de segunda línea⁵.

CONCLUSIÓN

El síndrome de Susac es una vasculopatía inflamatoria caracterizada por afectación coclear, afectación retiniana y encefalopatía. Es importante realizar una búsqueda activa de estas manifestaciones, ya que un diagnóstico y tratamiento precoces pueden disminuir las potenciales secuelas. El tratamiento de elección se basa en los corticoides, pero cuando estos no son efectivos por datos clínicos o de neuroimagen es recomendable plantear tratamiento con inmunoglobulinas e inmunsupresión posterior.

Bibliografía seleccionada

- Pereira S, Vieira B, Maio T, Moreira J, Sampaio F. Susac's Syndrome: An Updated Review; Neuro-Ophthalmology [Internet]. 2020 May. Available from: <https://doi.org/10.1080/01658107.2020.1748062>.
- Greco A, De Virgilio A, Gallo A, Fusconi M, Turchetta R, Tombolini M, et al. Susac's syndrome - Pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. Autoimmun Rev. 2014 Apr;13:814-821.
- Tripplett JD, Buzzard KA, Lubomski M, et al. Immune-mediated conditions affecting the brain, eye and ear. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019 Jan;0:1-13. doi:10.1136/jnnp-2018-319002.
- Dörr J, Krautwald S, Wildemann B, et al. Characteristics of Susac syndrome: a review of all reported cases. Nat Rev Neurol. 2013; 9 (6): 307-316. doi:10.1038/nrneurol.2013.82.
- Egan RA. Diagnostic criteria and treatment algorithm for Susac syndrome. J Neuroophthalmol. 2019;39(1):60-67. doi:10.1097/WNO.0000000000000677.

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR



Los casos clínicos relacionados con la enfermedad cerebrovascular siguen la línea del aprendizaje basado en problemas que da lugar este libro.

Una de las parcelas de la enfermedad cerebrovascular en la que es más difícil adquirir experiencia es la del ictus isquémico y hemorrágico con etiología, etiopatogenia y presentación clínica poco frecuente.

En la labor clínica del día a día, en la Unidad de Ictus o Planta de Hospitalización, se pueden aprender bien las etiologías más frecuentes, los mecanismos etiopatogénicos habituales : embólico o trombótico y se asiste a las decisiones rutinarias sobre el tratamiento de esta parcela de la Neurología.

Pero la baja incidencia de los casos clínicos con etiologías poco frecuentes o las decisiones terapéuticas poco habituales son un reto para la formación del Médico Interno Residente de Neurología y ,a este, deben responder las sesiones clínicas y el estudio detallado de casos clínicos.

Este libro te permite aprender de forma amena con casos bien descritos, con buenas ilustraciones, sobre etiologías inhabituales:

Vasculopatía inflamatoria e infecciosa, estado de hipercoagulabilidad por hiperhomocisteinemia, etiología hereditaria (CADASIL Cerebral Autosomal-Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy), etiología cardioembólica poco frecuente...

Sobre mecanismos etiopatogénicos del máximo interés y que se nos describen con detalle y bien argumentados:

El ictus relacionado con la infección SARS-COV-2, la embolia paradójica en el contexto del foramen oval permeable en el paciente con edad avanzada, el embolismo aéreo o la trombosis en el territorio venoso...

Hay casos que describen escenarios con decisiones terapéuticas que han sido difíciles de tomar y que nos pueden servir como un entrenamiento útil.

Nos recuerdan etiologías de enfermedades neurológicas camaleónicas que se nos presentan con la apariencia de ictus y para los que debemos estar preparados ("stroke mimics"). Podemos llegar a verlas en el 15% de los pacientes que consultan por focalidad neurológica de instauración aguda.

El conjunto de estos casos son representativos de la parcela del ictus con etiología y etiopatogenia poco frecuentes. Esperamos que sean de utilidad para los Neurólogos en formación y para aquellos que tienen que hacer docencia en la Enfermedad Cerebrovascular.

Dr. Joaquín Carneado-Ruiz
Tesorero de la Junta Directiva de la AMN

INTRODUCCIÓN

HIPERHOMOCISTINEMIA SEVERA COMO CAUSA TRATABLE DE INFARTOS MÚLTIPLES DEL ADULTO

Autor principal: Belén Baena Álvarez.

Coautor: Fernando Rodríguez Jorge.

Adjunto supervisor: Adriano Jiménez Escrig.

Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

La hiperhomocisteinemia (HC) es una causa metabólica de hipercoagulabilidad y enfermedad cerebrovascular. La presentación habitual es HC leve o moderada secundaria a factores exógenos (tabaquismo, insuficiencia renal) o polimorfismos comunes en el gen de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR). Las formas severas ($>50 \mu\text{M/L}$) son muy raras y su presentación es habitualmente en la infancia, asociada a retraso mental y enfermedad cardiovascular precoz.

Presentamos un caso de hiperhomocisteinemia severa que se presenta con multiinfartos cerebrales en la edad adulta causada por cambios genéticos en la MTHFR con buena respuesta clínica y metabólica al tratamiento específico.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Varón de 49 años trasladado a nuestro centro por cuadro de dificultad para la articulación del habla y asimetría facial de 10 horas de evolución. El estudio de neuroimagen no presenta alteraciones, de manera que se inicia tratamiento antiagregante e ingresa en la Unidad de Ictus para monitorización.

Como antecedentes destacaba hipoacusia bilateral simétrica moderada y alteración visual de dos años de evolución con sospecha de distrofia areolar central bilateral (antecedente materno).

Exploración física

- TA 147/85 mmHg, FC 60 lpm, afebril. Auscultación cardiopulmonar normal.
- E. Neurológica:** paresia facial central derecha (2), disartria moderada (2). NIHSS 4.

Pruebas complementarias

- Analítica de sangre al ingreso:** iones en rango, función hepática y renal conservada. Hemograma y hemostasia sin alteraciones. LDL 154, CK 260, Hb glicada y Vitamina B12 normales. Ácido Fólico 2.1. Serologías VIH, VHC, VHB, sífilis negativas.
- Estudio de autoinmunidad negativo (ANA, ENAs, c-ANCA, p-ANCA, ECA, BOC). Anticoagulante lúpico y cardiolipina:** negativos.
- Estudio de LCR:** bioquímica normal. Estudio de microbiología y BOC negativas.

- TC multimodal:** infarto crónico en caudado derecho. ASPECTS 10/10. Sin defectos de repleción ni alteraciones en los mapas de perfusión.

- RM craneal:** infarto agudo en el brazo posterior de la cápsula interna izquierda e infarto subagudo en centro semioval derecho. Infartos lacunares múltiples.

- Dúplex carotídeo:** ateromatosis sin estenosis en eje carotídeo derecho.

- Test de burbujas:** shunt derecha-izquierda leve (paso de 3 HITS tras Valsalva).

- Ecocardiograma transtorácico:** FEVI normal. AI no dilatada. No valvulopatías.

- Holter-ECG:** rítmico, episodio autolimitado de taquicardia supraventricular.

- Estudio neurofisiológico:** ENG con velocidades de conducción sensitivo motoras conservadas; EMG: muestra cambios inespecíficos.

- Biopsia muscular (vasto externo):** incremento subsarcolémico de tinción y dos fibras con pérdida parcial de actividad COX. Cambios compatibles con una enfermedad mitocondrial con poca expresividad histoquímica o asociados a la edad

- Analítica de sangre:** homocisteína 130 $\mu\text{M/L}$ (5-12), ácido fólico 2.9 ng/mL (3.9-20), vitamina B12 182 (180-914).

- Estudio de aminoácidos en suero y ácidos orgánicos urinarios:** metionina 15, (17-29), ácido metilmalónico 5 (0-5), cistina 12 (6-34).

- Test genético de enfermedad de Fabry:** negativo.

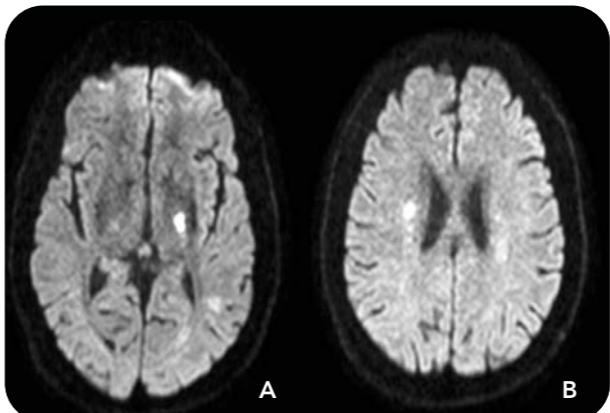


Figura 1. RM cerebral, secuencia difusión. A) infarto agudo en brazo posterior de cápsula interna izquierda; B) infarto subagudo en centro semioval derecho.

El estudio de exoma filtrado para 47 genes relacionados con el metabolismo de la homocisteína en sangre (MMACHC, MMADHC, LMBRD, ABCD4, MMADHC, MTRR, MTR, MTHFR, ABCD4, ACSF3, ADK, AHCY, ALDH6A1, AMN, CBS, CD320, CUBN, DHFR, FOLR1, FTCD, GIF, GNMT, HCFC1, HIBCH, LMBRD1, MAT1A, MCEE, MLYCD, MMAA, MMAB, MMACHC, MMADHC, MMUT, MTHFD1, MTHFR, MTR, MTRR, PCCA, PCCB, PRDX1, SLC46A1, SUCLA2, SUCLG1, TCN1, TCN2, THAP11, ZNF143) ha mostrado únicamente que en el gen MTHFR el paciente es homocigoto para el polimorfismo c.C665T:p.A222V y tiene además una mutación con codón de parada c.C861A:p.Y287X que no tiene frecuencia en GNOME.

Diagnóstico

Ictus isquémico de causa inhabitual (hiperhomocisteinemia severa)

Evolución

En revisiones posteriores refiere pesadez de miembros inferiores con dificultad para la marcha y para subir escaleras, objetivándose paraparesia proximal (5/5) con leve atrofia muscular. Se realiza EMG que muestra cambios inespecíficos con signos leves de miopatía irregular. En este contexto se realiza biopsia muscular con resultados poco concluyentes.

Finalmente se solicita determinación de homocisteína, detectando cifras de 130 mg/dL, de manera que, ante la sospecha de un trastorno de la remetilación, se inicia tratamiento con hidroxicobalamina y se solicita estudio metabólico y genético.

Se objetiva déficit leve de ácido fólico y metionina, con valores normales de vitamina B12 y ácido metilmalónico (MMA), y cifras de homocisteína elevadas pese al tratamiento con megadosis de vita-

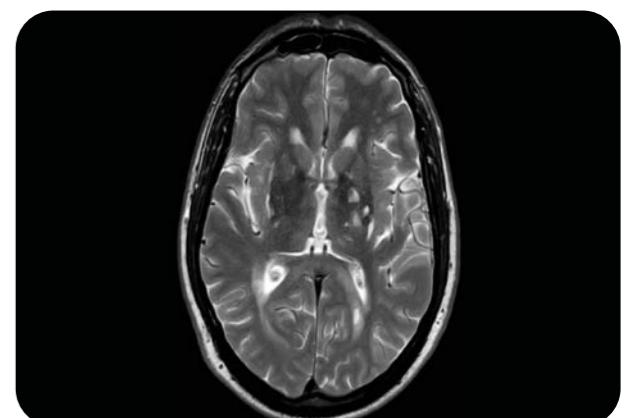


Figura 2. RRM cerebral, secuencia T2. Se aprecian múltiples infartos lacunares en diferentes estadios de evolución.

mina B12. Se realiza estudio genético con NGS examinándose un panel de genes de HC, encontrándose alteraciones compatibles con déficit de MTHFR, por lo que se inició betaina 6g al día.

Tras dos meses de tratamiento con betaina se confirma un marcado descenso de la homocisteína (27.1 μ M/L) que se ha mantenido en las siguientes revisiones, el paciente se encuentra estable y no ha presentado nuevos eventos vasculares.

La HC severa es una entidad infrecuente que de manera excepcional debutá en la edad adulta. La presentación clínica más frecuente es en la infancia con retraso mental y eventos vasculares variables.

El estudio de la HC usualmente se realiza mediante la determinación de los niveles de ácido fólico y vitamina B12 y de los metabolitos secundarios (MMA y metionina) o más recientemente mediante secuenciación masiva con NGS de un panel de genes implicados en el metabolismo de la homocisteína. Aunque el tratamiento de estos pacientes puede realizarse de forma empírica con megadosis de vitamina B12, suplementos de ácido folínico y/o betaina y modificaciones dietéticas, es importante conocer la alteración causante a fin de evitar tratamientos innecesarios, así como con finalidad de consejo genético a los familiares.

En nuestro caso existía una mutación heterocigota compuesta en el la MTHFR, que se confirma funcionalmente al presentar niveles de MMA normal (ya que éste se eleva en alteraciones metabólicas de la vitamina B12) y metionina normal (ya que esta se eleva en alteraciones del encima cisteatoninabetasintasa). Ante una HC se recomienda iniciar tratamiento con hidroxicobalamina a dosis altas hasta la confirmación genética.

En nuestro paciente este tratamiento no fue efectivo por presentar una alteración en el ciclo del ácido fólico, que solo corrigió tras la introducción de betaina.

Nuestro caso inicialmente presentó infartos isquémicos múltiples de etiología indeterminada tras realización de estudio completo. Posteriormente al detectar debilidad de miembros inferiores durante el seguimiento y teniendo en cuenta el antecedente familiar y personal de distrofia macular, se valoró la posibilidad de enfermedad mitocondrial, sin embargo se obtuvieron hallazgos inespecíficos en la biopsia. Finalmente, el diagnóstico se dilucidó tras la detección de cifras altas de homocisteína, con perfil metabólico compatible con déficit de MTHFR y confirmación genética.

Se trata de un caso de ictus isquémico de causa inhabitual secundario a hiperhomocisteinemia severa. Aunque infrecuente en la edad adulta, es importante incluir la determinación de homocisteína en el estudio diagnóstico de pacientes jóvenes con enfermedad cerebrovascular de causa indeterminada, dado que la instauración precoz del tratamiento previene daño neurológico irreversible.

DISCUSIÓN

Bibliografía seleccionada

1. Huemer M, Diodato D, Schwahn B. Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2017 Jan;40(1):21-48
2. Rommer PS, Zschocke J, Fowler B et al. Manifestations of neurological symptoms and thromboembolism in adults with MTHFR-deficiency. *J Neurol Sci.* 2017 Dec 15
3. Gales A, Masingue M, Millecamps S et al. Adolescence/adult onset MTHFR deficiency may manifest as isolated and treatable distinct neuro-psychiatric syndromes. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Feb 1;13(1):29



CONCLUSIONES

INTRODUCCIÓN

CASO CLÍNICO

TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL RECURRENTE: CUANDO LA ANTICOAGULACIÓN NO ES SUFFICIENTE

Autores: Juan Luis Chico García; Álvaro Beltrán Corbellini; Araceli Alonso Cánovas.
Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

La trombosis venosa cerebral (TVC) es una de las manifestaciones características de la afectación del sistema nervioso central (SNC) de la enfermedad de Behçet o neurobehçet. Normalmente presenta un curso monofásico, siendo raras las recurrencias. El tratamiento de esta manifestación incluye la anticoagulación y la inmunosupresión, si bien existe mucha controversia debido a la falta de estudios prospectivos aleatorizados y las posibles complicaciones de la anticoagulación, dada la asociación del Behçet con aneurismas sistémicos en hasta un 5% de pacientes.

Anamnesis

Un varón de 13 años presentó un cuadro subagudo de fiebre y cefalea holocraneal progresiva, asociado a diplopia y náuseas. La cefalea aumentaba con el decúbito y no mejoraba con analgesia convencional.

Como antecedentes, destacaban 4 episodios de faringitis a lo largo de los últimos 8 meses, además de úlceras orales y perianales recurrentes.

Exploración

Respecto la exploración sistémica, destacó la presencia de úlceras perianales. En la exploración neurológica, se evidenció paresia del VI par izquierdo y edema de papila bilateral en el fondo de ojo, sin otros datos de focalidad neurológica.

Pruebas complementarias

- Analítica general:** elevación de PCR y VSG. HLA-B51 positivo. Estudio de trombofilias y de autoinmunidad negativos (incluyendo anticuerpos antifosfolípidos, ANA, marcadores de enfermedad celíaca y de enfermedad inflamatoria intestinal).
- Punción lumbar:** presión de apertura 34 cm de H₂O. Bioquímica y microbiología normal.
- Test de patergia:** negativo.
- Resonancia magnética craneal:** trombosis del seno transverso izquierdo (**Figura 1**).
- AngioTC torácico:** sin evidencia de aneurisma de la arteria pulmonar.

Diagnóstico

Enfermedad de Behçet con afectación no parenquimatosa del sistema nervioso central en forma de trombosis recurrente de senos venosos.

Tratamiento y evolución

Se inició tratamiento con prednisona 20 mg, colchicina y acenocumarol. Una resonancia magnética de control a los 6 meses mostró recanalización del seno transverso izquierdo. Tras esto se fue reduciendo la dosis de prednisona hasta retirarla.

A los 18 meses tras el inicio de la enfermedad, recurrió un cuadro similar, con una cefalea holocraneal, papiledema y paresia del VI par derecho y evidencia en resonancia de una trombosis del seno transverso derecho, pese a un adecuado control de INR. Se reinició prednisona a una dosis de 40 mg, manteniendo la anticoagulación sin cambios, aunque presentó un síndrome de Cushing. Una resonancia magnética a los 2 meses mostró la recanalización del seno transverso derecho y se redujo la prednisona hasta su retirada, junto con la suspensión de la colchicina.

Dos años más tarde, a los 16 años de edad, el paciente presentó un nuevo cuadro de trombosis venosa del seno longitudinal, a pesar de un INR 3.3. Se inició heparina no fraccionada, prednisona 60 mg y se suspendió el acenocumarol. Tras la fase aguda, se reinició la terapia anticoagulante oral y se inició azatioprina 50mg/12horas, con reducción progresiva de la terapia esteroidea. A los dos años, dada la estabilidad clínica, se suspendió la anticoagulación. No ha vuelto a presentar episodios de afectación sistémica o neurológica de su enfermedad durante los 7 años que lleva en tratamiento con azatioprina.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Behçet es una enfermedad inflamatoria sistémica poco frecuente. La afectación neurológica o neurobehçet puede ser en forma parenquimatosa o no parenquimatosa (P-NB y NP-NB). El diagnóstico del neurobehçet se basa en los criterios consensuados en 2014¹.

La TVC es la forma más frecuente de afectación no parenquimatosa del Neurobehçet. Hay que tener en mente por ello esta entidad en casos de TVC, debido a las implicaciones en el tratamiento, sobre todo en los pacientes varones jóvenes². Se cree que se produce la trombosis por la inflamación endotelial. Los síntomas más frecuentes de la TVC en el Behçet son los relacionados con la hipertensión intracraneal, principalmente una cefalea subaguda, con baja frecuencia de déficits neurológicos focales. Lo más frecuente es la trombosis de un único seno, sobretodo el sagital superior y los transversos³. La TVC en el Behçet suele ser monofásica, con baja frecuencia de casos recurrentes (alrededor del 11% en algunas series), sin haberse publicado casos de más de una recurrencia de la trombosis⁴.

El tratamiento es controvertido por la falta de evidencia prospectiva. La anticoagulación es el pilar del tratamiento de la TVC según las guías actuales; pero hay datos que sugieren que la inmunosupresión podría servir como profilaxis de trombosis venosa en los casos de enfermedad de Behçet. Por ello, existe controversia entre au-

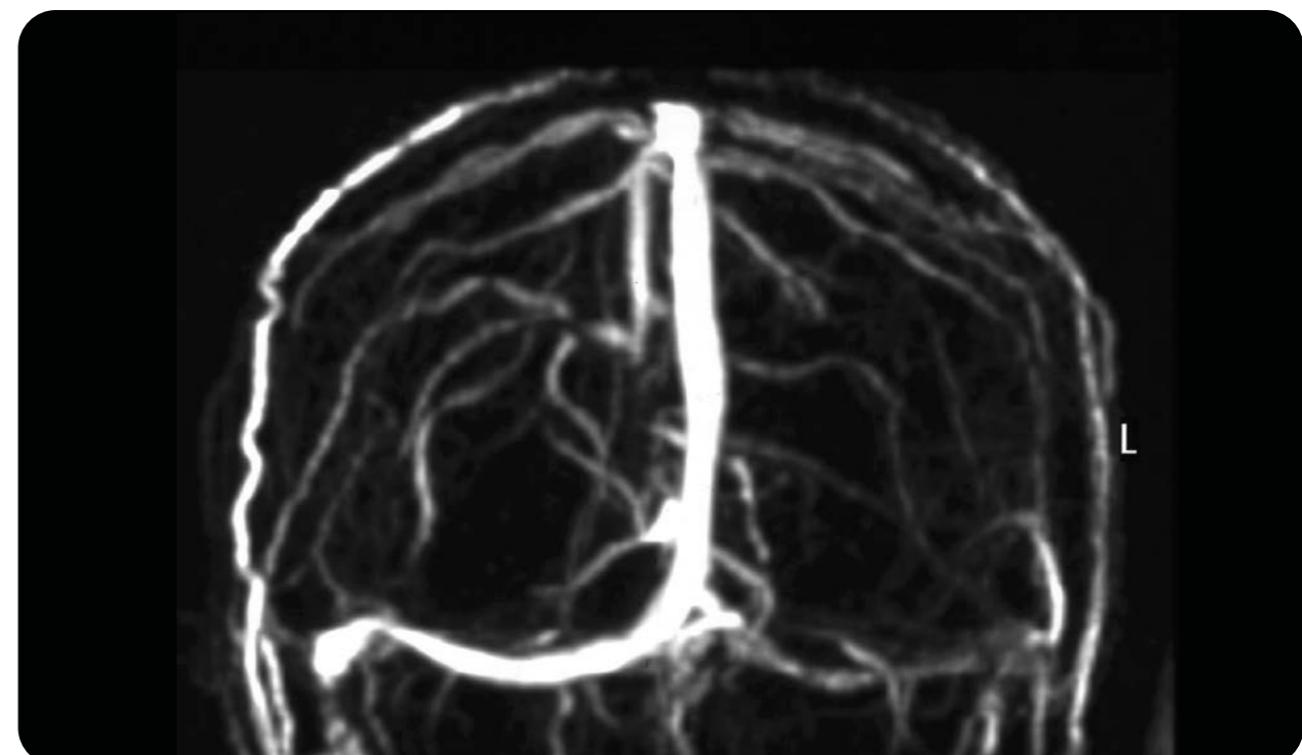


Figura 1. Trombosis del seno venoso izquierdo (primer episodio).

tores que prefieren evitar la anticoagulación por el aumento del riesgo de sangrado en pacientes con Behçet (que a su vez tienen más riesgo de aneurismas sistémicos, especialmente pulmonar)⁵. Las recomendaciones del tratamiento actuales incluyen esteroides en la fase aguda/subaguda asociado a anticoagulación durante 3-6 meses (tras descartar un aneurisma sistémico). Se propone el uso de un fármaco modificador de la enfermedad en casos de trombosis cerebral previa, enfermedad sistémica activa y una historia de P-NB¹.

En nuestro caso, el paciente presentó una recurrencia de la trombosis venosa (habiéndose confirmado resolución de las trombosis previas) al retirar el tratamiento esteroideo pese a estar correctamente anticoagulado. El tratamiento inmunosupresor con azatioprina permitió controlar las recaídas, evitando los efectos adversos de los corticoides. Así, resulta importante detectar aquellos casos de TVC que se producen en relación con la enfermedad de Behçet, pues en estos casos, la anticoagulación podría no ser suficiente para lograr un control correcto.

Ante un paciente con TVC, la enfermedad de Behçet debe incluirse en el diagnóstico diferencial (especialmente varones jóvenes), pues el tratamiento anticoagulante podría ser insuficiente en estos casos, precisando de tratamiento inmunosupresor para lograr un control optimizado.

CONCLUSIÓN

Bibliografía seleccionada

1. Kalra S, Silman A, Akman-Demir G, Bohlega S, Borhani-Haghghi A, Constantinescu CS, et al. Diagnosis and management of Neuro-Behçet's disease: international consensus recommendations. *J Neurol*. 2014;261(9):1662-76.
2. Yesilot N, Bahar S, Yilmazer S, Mutlu M, Kuruncu M, Tuncay R, et al. Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease compared to those associated with other etiologies. *J Neurol*. 2009;256(7):1134-42.
3. Aguiar de Sousa D, Mestre T, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease: a systematic review. *J Neurol*. 2011;258(5):719-27.
4. Saadoun D, Wechsler B, Resche-Rigon M, Trad S, Le Thi Huong D, Sbai A, et al. Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease. *Arthritis Rheum*. 2009;61(4):518-26.
5. Roriz M, Crassard I, Lechtman S, Saadoun D, Champion K, Wechsler B, et al. Can anticoagulation therapy in cerebral venous thrombosis associated with Behçet's disease be stopped without relapse? *Rev Neurol (Paris)*. 2018;174(3):162-6.



REALIZACIÓN DE FIBRINOLISIS INTRAVENOSA EN PACIENTE CON ICTUS GRAVE, EN COMA, BASADOS EN EL MISMATCH DWI/FLAIR

Autores: **A. Durán Lozano** (Médico interno residente); **B. Cabal Paz** (Médico interno residente).

Supervisión: **J. Carneado-Ruiz** (Médico Adjunto)

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda, Madrid.

Anamnesis

Varón de 58 años con antecedentes de dislipemia y obesidad que presenta un cuadro de inicio brusco presenciado de pérdida de conciencia sin otra sintomatología asociada. En la atención extra-hospitalaria urgente se objetiva una puntuación de 7 en la Escala de Glasgow (GCS) y como única focalidad se describió asimetría en cuanto a la movilidad de las extremidades con discreta paresia de las extremidades derechas. Progresivamente el paciente va empeorando del nivel de conciencia con caída a una puntuación de 3 en la GCS precisando de intubación orotraqueal, trasladándose a nuestro centro en dicho estado.

Exploración física general a su llegada

- **Constantes:** TA 141/75 mmHg, FC 76 lpm, SO₂ 98% con VMI, T^o 36.1°C, glucemia 112 mg/dL
- **Auscultación pulmonar:** murmullo vesicular conservado, sin ruidos sobreañadidos
- **Auscultación cardíaca:** rítmica, sin soplos
- **Exploración abdominal:** sin masas ni signos de irritación peritoneal
- **Miembros inferiores:** sin edema ni signos de trombosis venosa profunda. Pulsos pedios conservados

Exploración neurológica a su llegada

- GCS 3 (no apertura ocular al dolor, no moviliza extremidades al dolor, no emite lenguaje)
- Pupila derecha media, izquierda miótica, ambas hiporreactivas, hipertropia del ojo izquierdo, reflejo oculocefálico hipoactivo, sin nistagmo. No impresiona de asimetría facial.
- Fuerza y sensibilidad no valorables.
- Reflejos de estiramiento muscular simétricos, no exaltados. Reflejo cutáneo plantar flexor bilateral.
- No rigidez nucal ni signos meníngeos

Pruebas complementarias

- **Pruebas complementarias realizadas en la atención urgente:**
 - **Analítica sanguínea:** sin alteraciones bioquímicas, en hemograma o coagulación. Sin elevación de reactantes de fase aguda. Sin elevación de enzimas cardíacas ni de los valores del D-dímero
 - **Tóxicos en orina:** negativos
 - **Etanol:** negativo
 - **ECG ritmo sinusal,** sin otras alteraciones
 - **Rx Tórax PA** sin alteraciones.
 - **PCR de exudado nasofaríngeo para SARS-CoV2:** negativo
 - **TC cerebral:** sin hallazgos significativos
 - **Angio-TC con contraste yodado para estudio de troncos supraorticos y arterias intracraneales:** no mostró signos de oclusión arterial de gran vaso.
 - **RM con secuencias de difusión (DWI) y T2-FLAIR (Figura 1):**
 - Restricción de la señal de difusión que afecta a la región antero-medial de ambos tálamos y mesencéfalo, sin alteraciones de señal en FLAIR, que sugiere corresponder a una lesión isquémica hiperaguda en territorio de arterias perforantes (Percheron).
 - Zona de restricción focal de la difusión que afecta a la región cortico-subcortical del hemisferio cerebeloso izquierdo, sugestiva de lesión isquémica hiperaguda en territorio de la arteria cerebelosa superior izquierda.

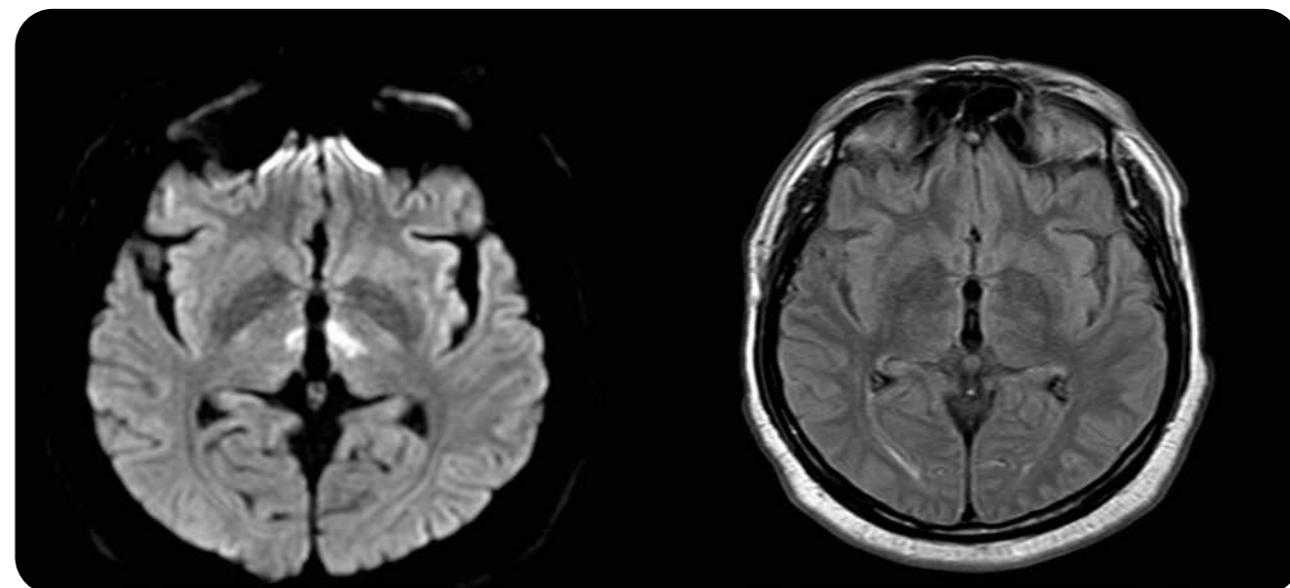


Figura 1. SRNM cráneo que muestra mismatch DWI/FLAIR: Restricción de la señal de difusión que afecta de forma parcial a la región antero-medial de ambos tálamos y mesencéfalo, sin alteraciones de señal en FLAIR.

- Lesiones hiperintensas en secuencia T2-FLAIR de sustancia blanca supratentorial de localización subcortical bihemisférica sugeritiva de leucopatía por afectación de pequeño vaso, que correspondería a un Fazekas¹.

Pruebas complementarias realizadas durante el ingreso:

- **Estudio analítico:**
 - Perfil lipídico: Colesterol total 213 mg/dL, LDL 145 mg/dL, Triglicéridos 191 mg/dL
 - NT proBNP 131 pg/ml
 - Glicohemoglobina (HbA1c) 7.0 %
 - Estudio inmunológico mediante ANA, ANCAs, Antifosfolípidos negativo
- **Ecocardiografía transtorácica:** Hipertrofia concéntrica leve del ventrículo izquierdo, función biventricular normal, sin alteraciones valvulares, sin dilatación de aurícula izquierda.
- **Monitorización de ritmo cardíaco durante 48h en Unidad de Ictus:** en ritmo sinusal, sin otros hallazgos
- **Estudio Dúplex de troncos supraorticos:** Placas de ateroma tipo 4 en ambos bulbos carotídeos sin asociar estenosis hemodinámicamente significativa. Arterias vertebrales sin datos patológicos. Placa de ateroma tipo 3 de 3 mm de diámetro en región proximal de arteria subclavia izquierda
- **Estudio Dúplex transcraneal:** sin alteraciones significativas.
- **Estudio de Foramen Oval Permeable mediante Doppler Transcraneal:** no mostró shunt derecha-izquierda.

Juicio Diagnóstico

Ictus isquémico embólico en el territorio vertebrobasilar (arteria talamo-subtalámica bilateral -arteria de Percheron- y arteria cerebelosa superior izquierda) con características de tener etiología aterotrombótica

Estudio etiológico de acuerdo a criterios ASCOD: A3 (placa de ateroma en origen de a subclavia izquierda), S0, C9 (Ecocardiograma TT y Holter ECG 24h sin alteraciones , ampliaremos el estudio con monitorización ECG prolongada REVEAL), O0, D0

Evolución:

Se administra tratamiento fibrinolítico intravenoso con alteplasa a dosis de 0.9 mg/kg

Cronograma de actuación: Inicio sintomatología: 09:20, Preaviso SUMMA: 09:37, Llegada a HUPH: 10:17, realización TC y angioTC: 10:41, Realización RM: 12:34, Inicio fibrinolisis: 12:50

En las primeras 24h tras la administración de tratamiento fibrinolítico se procede a extubación comprobándose una recuperación completa del nivel de conciencia. A nivel neurológico se objetiva una mejoría progresiva presentando el paciente al alta únicamente dismetría leve de extremidades izquierdas, paresia facial derecha leve, limitación a la infra y supraversión de ambos ojos y una alteración conductual con abulia y apatía, sin alteraciones en el resto de pruebas cognitivas. Al alta por tanto presentaba una puntuación de 4 en la escala NIHSS con una puntuación de 2 en la escala de Rankin modificada.

DISCUSIÓN

La vascularización del tálamo depende de la circulación posterior y puede dividirse en cuatro territorios: anterior, paramediano, posterior e inferolateral. Existen variantes anatómicas en cuanto a la vascularización del territorio paramediano que depende de las arterias talamoperforantes, siendo una de ellas (4-12% de los casos) que las dos arterias talamoperforantes tengan un origen común de un tronco que sale de una de las dos arterias cerebrales posteriores (tronco denominado como arteria de Percheron). Así pues un ictus que afecte a la arteria de Percheron, en los pacientes que posean dicha variante, produciría un infarto ambos tálamos mediales y en ocasiones en la región rostral mesencefálica.

En cuanto a la clínica en los infartos de la arteria de Percheron se han descrito seis patrones clínicos más habituales: disminución del nivel de conciencia (pudiendo llegar al coma), alteraciones del comportamiento (confusión, agitación, abulia, desinhibición, labilidad emocional), alteración del discurso en forma de afasia o disartria, alteraciones oculomotoras con o sin afectación pupilar (sobre todo parálisis de la mirada conjugada en el plano vertical u horizontal), déficit motor y síntomas cerebelosos

En el caso de nuestro paciente el infarto en el territorio de la arteria de Percheron debutó con un descenso brusco del nivel de conciencia y con alteraciones oculomotoras. No queda claro que hubiera una afectación motora ya que a nuestra valoración el paciente se encontraba en un estado de coma, aunque en el informe de la atención extrahospitalaria se describe aparente paresia de extremidades derechas. Lo que sí se vio afectado fue el área afectiva del paciente ya que al alta éste se encontraba con secuelas en forma de abulia y apatía.

En cuanto al manejo urgente, este tipo de ictus supone una situación de difícil manejo ya que puede cursar, al igual que en el caso

de nuestro paciente, con una disminución brusca del nivel de conciencia, y cabría realizar un diagnóstico diferencial amplio de otras patologías más frecuentes que cursan de este modo (alteraciones iónicas, intoxicaciones, crisis, traumatismos, ictus isquémico con oclusión de gran vaso o hemorragia intracranal). Es por ello importante realizar inicialmente un estudio metabólico del paciente, con tóxicos en orina y etanol en sangre, seguido de una prueba de imagen urgente con TC y angioTC.

En el caso de que haya alta sospecha de un posible ictus de la arteria de Percheron podría sospecharse la realización de una RM con secuencias de DWI y FLAIR para diagnosticar la afectación isquémica, sobre todo si nos encontramos dentro de la ventana de tiempo para realizar tratamiento fibrinolítico intravenoso y el estudio analítico y de imagen mediante TC y angioTC fuera negativo, como en nuestro caso. Así pues, en nuestro paciente la realización de RM de cráneo con la valoración de mismatch DWI/FLAIR en fase aguda nos permitió identificar la topografía del ictus y salvar la contraindicación para el tratamiento con fibrinolisis IV de ictus grave (en situación de coma). Señalar que la presencia de mismatch DWI/FLAIR es un marcador de evolución favorable en el ictus isquémico tratado con alteplasa IV.

En cuanto a la etiopatogenia, este tipo de ictus puede darse tanto por mecanismo embólico como por mecanismo aterotrombótico por afectación de pequeño vaso. En el caso de nuestro paciente la aparición de una pequeña señal sugestiva de isquemia hiperaguda en el territorio de la arteria cerebelosa superior izquierda hizo que sospecháramos el mecanismo embólico como etiopatogenia del proceso. La ausencia de marcadores de fibrilación auricular paroxística o de otro tipo de patología cardioembólica y la presencia de aterotrombosis a nivel de la arteria subclavia izquierda nos hizo pensar como primera posibilidad en el origen aterotrombótico.

CONCLUSIÓN

Los pacientes con ictus isquémico de la arteria de Percheron suponen un reto diagnóstico. Este tiene una dificultad especial cuando la presentación es con bajo nivel de conciencia. La sospecha clínica es importante para su correcto manejo en la fase aguda. En el caso que presentamos, la identificación del mismatch DWI/FLAIR en la RNM de cráneo permitió el tratamiento con fibrinolisis IV de un ictus grave (en situación de coma).

Bibliografía seleccionada

1. Caplan L, Lioutas V. Stroke.
2. Kichloo A, Jamal S, Zain E, Wani F, Vippalra N. Artery of Percheron Infarction: A Short Review. Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports. 2019;7:232470961986735.
3. O'Reilly M, Mogensen M. Artery of Percheron Stroke: Imaging and Clinical Findings. PM&R. 2019;11(10):1135-1138.
4. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, et al. ; WAKE-UP Investigators . MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. N Engl J Med. 2018;379(7):611-622.
5. Scheldeman L, Wouters A, Boutitie F, Dupont P, Christensen S, Cheng B, Ebinger M, Endres M, Fiebach JB, Gerloff C, Muir KW, Nighoghossian N, Pedraza S, Simonsen CZ, Thijs V, Thomalla G, Lemmens R; WAKE-UP Investigators. Different Mismatch Concepts for Magnetic Resonance Imaging-Guided Thrombolysis in Unknown Onset Stroke. Ann Neurol. 2020 Jun;87(6):931-93

INTRODUCCIÓN

CASO CLÍNICO

FORAMEN OVAL PERMEABLE DE ALTO RIESGO POR ENCIMA DE LOS 70 AÑOS

Autora Principal: **Silvia Enríquez Calzada.**

Coautor: **Alejandro Durán Lozano.**

Supervisor: **Joaquín Carneado Ruiz.**

Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda, Madrid.

El foramen oval permeable (FOP) es una entidad altamente prevalente en adultos (25%) que se ha asociado con mayor incidencia de ictus criptogénico. Según la evidencia actual se recomienda el cierre percutáneo para prevenir recurrencias en pacientes seleccionados con anatomía de alto riesgo, pero la mayoría de estudios no incluyen pacientes por encima de los 55-60 años. El siguiente caso ilustra un ejemplo de cierre percutáneo como prevención secundaria en paciente mayor de 70 años.

Anamnesis

Varón de 71 años independiente, sin factores de riesgo cardiovascular conocidos y como único antecedente relevante faquectomía izquierda, es traído a urgencias como código ictus por presentar de forma brusca a las 7:40 am, previamente asintomático, pérdida de fuerza en extremidades derechas y alteración del lenguaje que el familiar refiere como bradilalia sin déficit nominativo, bloqueos o parafasias y sin alteraciones de la comprensión. No asocia déficit sensitivo, no alteración visual, de la coordinación o de la marcha. No presenta dolor torácico ni palpitaciones, afebril y sin otra clínica sistémica.

Exploración física

El paciente presenta buen estado general con TA 160/85, FC 75 lpm, t^a 36.5 y glucemia capilar 126 mg/dl a su llegada. La auscultación cardiopulmonar es rítmica sin soplos, sin roncus. Abdomen blando no doloroso. Miembros inferiores sin edema ni signos de trombosis.

En la exploración neurológica destaca una puntuación en la escala NIHSS de 6: Consciente, orientado, atento, alerta, colaborador. Lenguaje con disartria moderada¹, nomina, comprende, repite, sin elementos disfásicos. Campimetría de cribado sin alteraciones, pupilas isocóricas normorreactivas, MOEs conservados simétricos. Paresia facial central derecha³. Resto de pares craneales normales. Paresia de extremidades derechas, de predominio en mano (claudica sin tocar plano de cama ambas extremidades) (1+1). No alteraciones de la sensibilidad táctil-termoalgésica, ni posicional. REM simétricos, no exaltados, RCP flexor bilateral. No ataxia de miembros ni del tronco.

Pruebas complementarias

- Analítica:** perfil tiroideo, colesterol, BNP, glicohemoglobina, homocisteína, VSG, perfil férreo normales. AF pendientes.
- ECG:** ritmo sinusal, FC 72 lpm, PR normal, HARI, no alteraciones de la repolarización
- Rx tórax:** ICT normal, sin infiltrados parenquimatosos.

• **TC CRANEO Y ANGIOTC DE TSA URGENTE:** Lesión isquémica establecida en opérculo izquierdo. ASPECT 9. Vertebral izquierda hipoplásica. No se evidencian signos de oclusión de gran vaso.

• **RM CEREBRAL:** Lesión isquémica aguda en región del opérculo frontal e ínsula del lado izquierdo, con afectación de la corona radiada ipsilateral, sin signos de transformación hemorrágica, correspondiente a territorio de la ACM.

Aisladas lesiones de sustancia blanca supratentorial que sugiere leucopatía por afectación de pequeño vaso.

• **ECOTT:** normal, realizado en ritmo sinusal a 95 lpm. Tamaño y función sistólica biventricular conservada. Calcificación anular mitral (localizada en área de este anillo próxima a la unión mitroaórtica) sin repercusión funcional.

• **ESTUDIO ECODOPPLER TSA Y DTC:** Medidas de las velocidades dentro de límites de la normalidad. Sin signos de estenosis hemodinámicamente significativa en a intracraneales. Aumento de grosor intima media en ambas bifurcaciones carotideas (IMT: 1,3mm).

• **ESTUDIO DE FORAMEN OVAL PERMEABLE (FOP):** Shunt derecho- izquierdo positivo basal y tras Valsalva (> 12 Hits). Patrón en ducha. ([Figura 2](#)).

• **HOLTER ECG 24H:** Sin alteraciones. ESV 0%.

• **ECOCARDIOGRAMA TRANSESOFÁTICO:** Foramen oval permeable con criterios de alto riesgo: Aneurisma septo interauricular (alta movilidad del septo). Separación anatómica visible del septo. Paso de Doppler color. Paso de abundantes burbujas de forma espontánea y bajo maniobra de Valsalva.

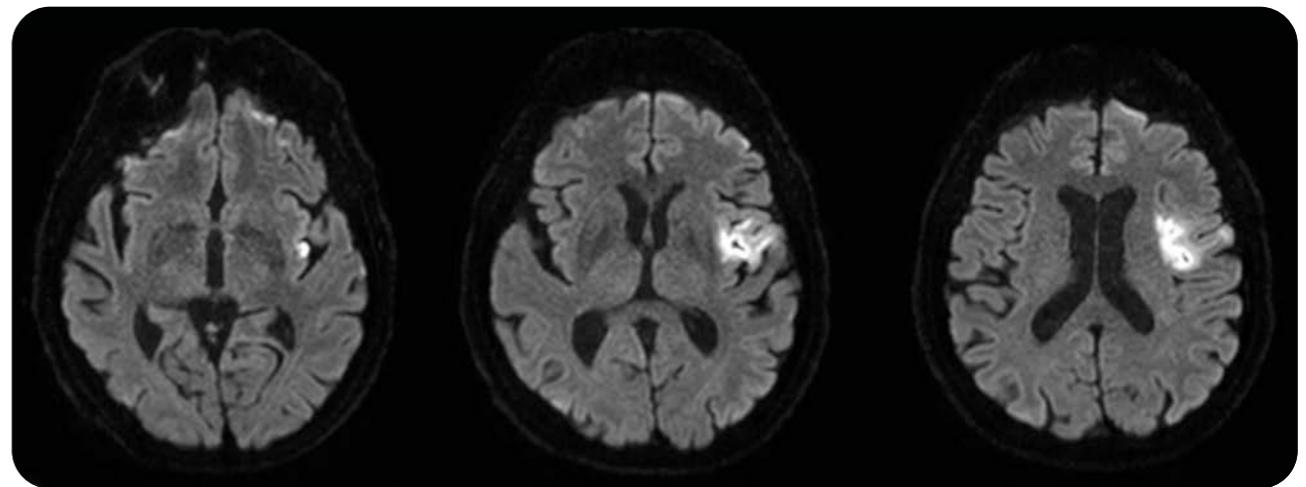


Figura 1. RM cerebral muestra restricción a la difusión en región del opérculo frontal e ínsula del lado izquierdo, con afectación de la corona radiada ipsilateral, correspondiente a territorio de ACM izquierda.

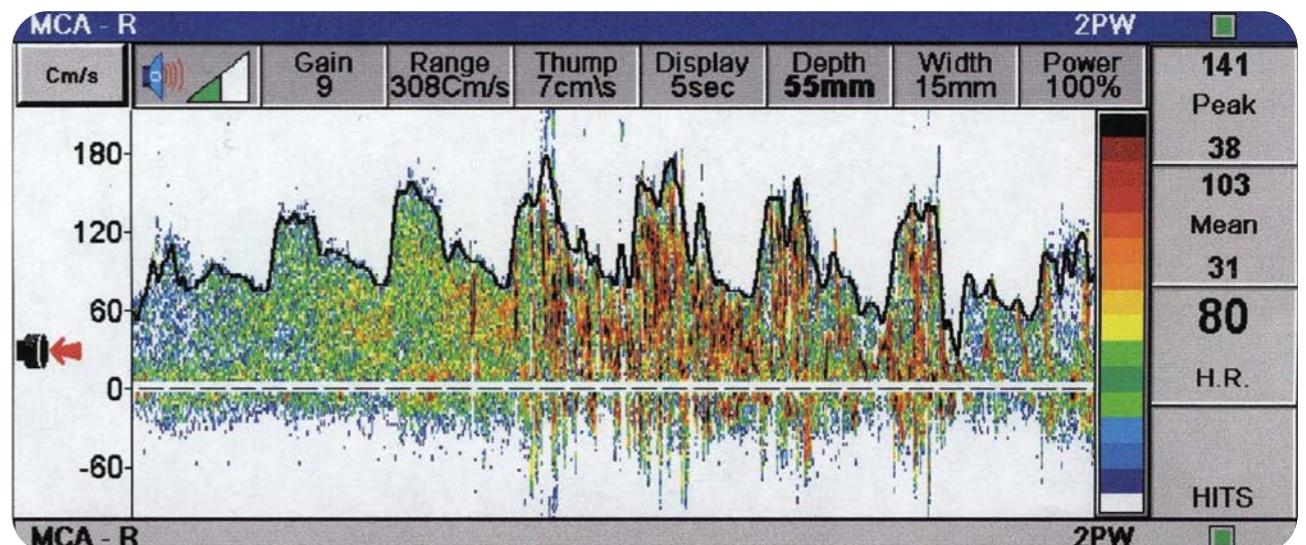


Figura 2. Doppler Transcraneal: se muestra una imagen de shunt derecho izquierdo: múltiples HITS interfieren con el espectro de frecuencias de la señal Doppler, en este caso se corresponde con un shunt moderado, más de 20 HITS o patrón ducha. Indica la presencia de foramen oval permeable en el test de burbujas con Doppler Transcraneal.

- **DOPPLER MMII:** Signos de trombosis venosa profunda prácticamente completa de femoral superficial izquierda, desde el tercio inferior a nivel de Hunter, incluyendo primera, segunda y tercera porciones poplíticas, de características crónicas desde punto de vista ecográfico (cálcico), dis talmente progresión parcial hacia rama tibial posterior.

Diagnóstico

El paciente presenta un ictus isquémico en territorio de arteria cerebral media izquierda de perfil embólico. Se realiza estudio etiológico completo de acuerdo a criterios ASCOD:

- A0 sin placa de ateroma
- S3 leucoaraiosios leve
- C2 (presencia de FOP + aneurisma de septo + trombosis MMII)
- O0 (estudio de hipercoagulabilidad negativo)
- D0 si datos de enfermedad

Evolución

El paciente acude con clínica de síndrome hemimotor derecho que mejora rápidamente, sin signos de oclusión de gran vaso, sin indicación de tratamiento de reperfusión en fase aguda (trombólisis iV, trombectomía). Ingresa inicialmente en las camas monitorizadas de la Unidad de Ictus y posteriormente en la planta de hospitalización permaneciendo estable hemodinámicamente, eupneico en reposo, afebril, sin complicaciones a nivel sistémico o infeccioso. Permanece en ritmo sinusal durante 48h de telemetría con buenas cifras tensionales sin necesidad de iniciar medición antihipertensiva. Inicia tolerancia a dieta y líquidos sin incidencias, sin necesidad de sueroterapia complementaria. Neurológicamente se objetiva una mejoría importante en los primeros días quedando el paciente con una mínima asimetría facial y leve torpeza en la mano derecha. El paciente inicia deambulación sin incidencias.

En cuanto al estudio etiológico, dada la ausencia de factores de riesgo cardiovascular y un estudio vascular de troncos supraaórticos y transcraneal sin hallazgos patológicos y ausencia de etiología cardioembólica ni marcadores que indiquen fibrilación auricular paroxística oculta (Telemetria ECG en Unidad de Ictus, Holter de 24h en sinusal, NT-proBNP normal, sin dilatación de AI ni valvulopatías en ETT), se realiza estudio de FOP que muestra FOP masivo de alto riesgo (aneurisma de septo asociado, patrón en ducha en DTC en basal). Se realiza Eco-Doppler de extremidades inferiores que muestra datos de trombosis crónica en el eje de la vena femoral superficial izquierda extendiéndose a porción poplítea y rama posterior tibial. Se inicia pues tratamiento anticoagulante con edoxaban 60 mg/24h de acuerdo con las recomendaciones, sin incidencias al respecto.

Al alta el paciente presenta mínima paresia facial central derecha, NI-HSS 1, mRS 0.

A los 3 meses se realiza cierre percutáneo de foramen oval permeable sin incidencias desde entonces.

DISCUSIÓN

En pacientes entre 18 y 65 años con foramen oval permeable asociado a criterios de alto riesgo (paso de burbujas en basal, shunt masivo o aneurisma del septo, red de Chiari y válvula de Eustaquio) e ictus criptogénico se recomienda el cierre percutáneo para evitar recurrencias frente al tratamiento médico con antiagregantes.

Nuestro caso es útil para ilustrar varias cuestiones relevantes con relación al paciente con edad avanzada (mayor de 65 años) con ictus criptogénico y foramen oval permeable:

- El diámetro del foramen oval permeable aumenta con la edad, como también lo hace la prevalencia de trombosis venosa profunda.
- El foramen oval permeable se asocia de forma significativa con el ictus criptogénico también en pacientes mayores.
- Hay evidencia a favor de que en los pacientes de mayor edad con ictus criptogénico la presencia de foramen oval permeable puede aumentar el riesgo de la recurrencia de ictus.
- Está demostrado que el test de burbujas con Doppler Transcranial para la detección de FOP es bien tolerado en los pacientes de esta

población y que se puede utilizar como técnica de screening coste-efectiva.

En pacientes mayores de 65 años se recomienda el despistaje con monitorización prolongada de fibrilación auricular paroxística oculta como causa del ictus criptogénico. Si tras una evaluación exhaustiva se descartan las causas más frecuentes de ictus como aterotrombosis y causas cardioembólicas, debe tenerse en cuenta esta entidad y su tratamiento.

CONCLUSIÓN

Tras el estudio etiológico exhaustivo del ictus criptogénico en pacientes por encima de los 65 años, debe tenerse en cuenta el foramen oval permeable. En determinados casos su presencia puede modificar la actitud terapéutica.

Bibliografía seleccionada

1. Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients older than 60 years of age with cryptogenic embolism. Jérôme Wintzer-Wehekind, Alberto Alperi, Christinne Houde, Jean-Marc Côté, David del Val, Mélanie Côté. Quebec Heart and Lung Institute, Laval University, Quebec, Canadá. Revista española de cardiología, 2019.
2. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. EurolIntervention 2019; 14:1389-1402
3. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. Mayo Clin Proc 1984; 59: 17-20.
4. Anderson FA Jr., Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT study. Arch Intern Med 1991; 151: 933-38.
5. Mazzucco S, Li L, Binney L, Rothwell PM; Oxford Vascular Study Phenotyped Cohort. Prevalence of patent foramen ovale in cryptogenic transient ischaemic attack and non-disabling stroke at older ages: a population-based study, systematic review, and meta-analysis. Lancet Neurol. 2018 Jul;17(7):609-617

INTRODUCCIÓN

¿ES DEMASIADO TARDE PARA TRATAR UN ICTUS ISQUÉMICO?

Autora principal: Ana Fernández Revuelta.

Coautor: Moisés Fernández García.

Supervisor: Carlos Gómez-Escalonilla.

Unidad de Patología Cerebrovascular. Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

La presentación de un stroke chameleon, entendido como aquellos que imitan a otras enfermedades por sus características clínicas, puede producir un retraso diagnóstico y terapéutico. En las últimas guías se recomienda el tratamiento endovascular en las primeras 24 horas desde la última situación basal, basándose en criterios de neuroimagen multimodal. Sin embargo, está descrito la existencia de tejido viable más allá de este periodo de tiempo. Presentamos un caso de una paciente, diagnosticada inicialmente de síndrome funcional, con infarto isquémico por oclusión de arteria cerebral media (ACM) derecha que fue tratada tras 70 horas del inicio de la sintomatología.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Mujer de 66 años con antecedentes de hipertensión arterial, enfermedad de Ménière y migraña sin aura que es trasladada por Servicios de Emergencia a Urgencias de otro hospital por un cuadro de hemiparesia izquierda de inicio brusco de 3 horas de evolución tras una discusión familiar.

En la valoración inicial se objetiva disfemia con hemiparesia izquierda fluctuante, asociando algunos signos de funcionalidad tales como la retirada del brazo al claudicar sobre su cara, la llamada "belle indifférence" o inconsistencia y fluctuaciones en la exploración. Se realizó TC craneal y angiotC que no mostraban signos de isquemia, con dudosa asimetría de ambas arterias cerebrales medias, sin oclusión de gran vaso. Ante los signos objetivados y la mejoría aparentemente completa, la paciente es dada de alta con el diagnóstico de hemiparesia de extremidades izquierdas de probable origen funcional.

Tras menos de 6 horas del alta a domicilio, la paciente acude a Urgencias de nuestro hospital por recurrencia de la sintomatología.

Exploración

En la primera exploración, se objetivan hallazgos similares a la descrita en el otro hospital, permaneciendo los signos de funcionalidad. Sin embargo, dada la recurrencia del cuadro y persistencia de sintomatología, a pesar de una mejoría parcial, se decide ingreso para estudio, manteniendo como principal sospecha el origen funcional.

Durante el ingreso, a las 70 horas desde el inicio presenciado de la clínica, presenta episodio sincopal al levantarse de la cama, con hipotensión arterial, que se sigue de nuevo empeoramiento clínico. En este contexto, se objetiva un síndrome hemisférico derecho consistente en negligencia visuoespacial izquierda, extinción visual y sensitiva con cuadrantanopsia inferior izquierda, así como paresia facial izquierda supranuclear, hemiparesia izquierda, e hipoestesia tactoalgésica de hemicuerpo izquierdo (NIHSS 12).

Pruebas complementarias

Ante el deterioro clínico, se repite TC craneal donde se objetiva infarto isquémico instaurado en ganglios basales derechos con colapso de asta frontal del ventrículo lateral derecho. Se realiza un estudio neurosonológico que muestra datos de oclusión de ACM derecha con aceleración de la velocidad de flujo en las arterias cerebrales anterior y posterior homolaterales como mecanismo compensador.

Debido a la evolución clínica tan prolongada (70 horas), con empeoramiento de la sintomatología y los datos del TC craneal y del estudio neurosonológico, se decide realizar un estudio multimodal con resonancia magnética DWI/PWI. En esta prueba se objetiva una oclusión de la ACM derecha con un infarto establecido en región de los ganglios basales, estando el resto del territorio de dicha arteria en penumbra isquémica con un mismatch > 80% (Figura 1).

Diagnóstico

Infarto isquémico por oclusión de ACM derecha con la existencia de tejido viable de etiología indeterminada.

Tratamiento y evolución

A pesar del tiempo de evolución, se decide realizar arteriografía cerebral identificándose oclusión de ACM derecha a nivel proximal. Se realiza un primer pase combinado, Catalyst 5F + Trevo 4x30 con apertura de la división posterior (TICI 2B). En la serie de control se vuelve a ocluir la ACM (TICI 0) por lo que se decide llevar a cabo angioplastia y stent intracraneal. Se administra ácido acetilsalicílico 900 mg y bolo de tirofiban intravenoso con perfusión posterior. Se realiza una angioplastia intracraneal

con neurospeed 2,5x15 y se despliega un stent Acclino 3,5x20 mm con apertura de la división posterior (TICI 2B) (Figura 2).

En TC de control tras 12 horas de la trombectomía, no se identifica claro paso de contraste a través del stent en ACM derecha sugerente de trombosis de éste, con infarto establecido en territorio de ganglios basales e insula derechos. Se realiza un estudio neurosonológico a las 24h que muestra datos congruentes con estenosis crítica del stent de la ACM derecha, decidiéndose mantener doble antiagregación con clopidogrel y aspirina. Tras 12 días, se repite TC control con repermeabilización del stent intracraneal en segmento M1 de ACM derecha.

Durante su ingreso, la paciente presentó mejoría desde el punto de vista neurológico, persistiendo al alta paresia facial supranuclear izquierda leve, plejia de brazo izquierdo y paresia del miembro inferior izquierdo (NIHSS 6) por lo que fue trasladada a un centro de rehabilitación. En

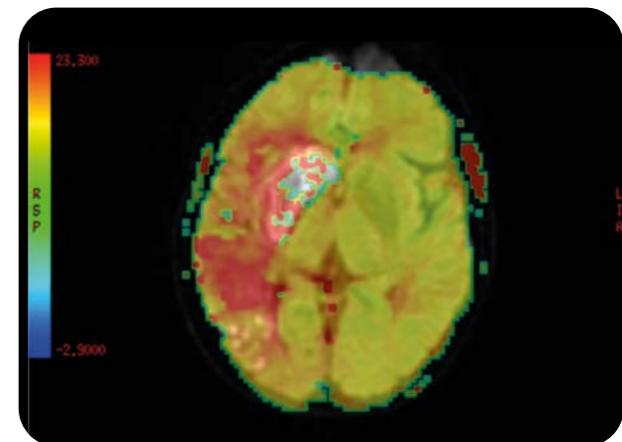


Figura 1. RM craneal. Fusión de difusión y perfusión. Infarto en ganglios basales derechos con penumbra (mismatch > 80%) en territorio de arteria cerebral media derecha.



Figura 2. Arteriografía. A: Oclusión de ACM segmento M1 derecho. B: Stent en segmento ACM M1 derecho. TICI 2B.

DISCUSIÓN

la revisión a los 3 meses, la paciente presentaba una puntuación en la escala modificada de Rankin de 3 (torpeza manipulativa izquierda con deambulación autónoma con uso de bastón). En el estudio neurositológico realizado de control, el stent se encuentra permeable.

Diversos autores han descrito que existe un solapamiento entre el síndrome funcional y patología orgánica. De esta forma, algunos signos funcionales pueden aparecer asociados a otras patologías. En nuestro caso, se objetivaron signos como inconsistencia y fluctuación de síntomas motores lo que motivó el diagnóstico inicial de síndrome funcional. Sin embargo, la fluctuación motora finalmente se explicó a un cambio de situación hemodinámica que implicó una hipoperfusión del tejido isquémico por arterias colaterales.

Debido a lo mencionado, un error diagnóstico debido a la simulación de una patología como el síndrome funcional conlleva a un retraso terapéutico.

Los objetivos de los últimos estudios del tratamiento del ictus se han enfocado en una ampliación de la ventana terapéutica. En los últimos años, dos ensayos clínicos (DEFUSE-3 y DAWN) han descrito que la trombectomía mecánica asociada a tratamiento médico podría ser beneficiosa en pacientes con infartos isquémicos secundarios a oclusión de gran vaso proximal en circulación anterior con un tiempo de evolución entre 6 y 24 horas desde el último basal frente a únicamente el tratamiento médico estándar. Estos estudios han demostrado que existe un mejor pronóstico funcional a los 3 meses en aquellos pacientes a los que se les realiza el tratamiento reperfusor, obteniendo una tasa de independencia funcional similar en pacientes tratados en ventana extendida que en aquellos tratados dentro de las 6 horas iniciales.

Los criterios de selección de pacientes para terapia de reperfusión en ventana ampliada se basan principalmente en los hallazgos de neuroimagen multimodal, pudiendo utilizar resonancia magnética DWI/PWI y TC de perfusión. Resulta imprescindible que presenten un mismatch favorable entre el volumen de tejido cerebral en isquemia que puede salvarse y el volumen infartado.

En nuestro caso, se utilizó una técnica de imagen multimodal con RM para determinar la existencia de tejido viable, realizándose el tratamiento endovascular con 70 horas de evolución clínica y obteniendo un resultado favorable a los 3 meses. Este hecho sugiere que se podría ampliar la ventana terapéutica del tratamiento endovascular si se demuestra la existencia de tejido viable más allá de las 24 horas.

CONCLUSIÓN

El uso de la trombectomía mecánica en ventana ampliada, por encima de las 24 horas de evolución, podría tener un efecto pronóstico beneficioso. Los criterios de selección en estos pacientes podrían basarse principalmente en pruebas de neuroimagen. De esta forma, aunque el principio de "el tiempo es cerebro" continúa vigente, el tiempo no sería un criterio de exclusión suficiente para la terapia de reperfusión.

Bibliografía seleccionada

1. Albers GW, Lansberg MG, Kemp S, Tsai JP, Lavori P et al. A multicenter randomized controlled trial of endovascular therapy following imaging evaluation for ischemic stroke (DEFUSE 3). *Int J Stroke*. 2017 Oct;12(8):896-905.
2. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018 Jan 4;378(1):11-21.
3. Raghoschke-Schumm A, Walter S. DAWN and DEFUSE-3 trials: is time still important? *Radiologe*. 2018 Nov;58(Suppl 1):20-23.
4. Schelling PD, Demaerschalk BM. Endovascular Stroke Therapy in the Late Time Window. *Stroke*. 2018 Oct;49(10):2559-2561.



INTRODUCCIÓN

TROMBECTOMÍA MECÁNICA EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA: TRATAR A UNA PACIENTE DE 103 AÑOS, PREJUICIOS Y REALIDADES.

Autor principal: **Bruno García Fleitas**.

Coautor: **Íñigo Esain González**.

Supervisor: **Joaquín Carneado Ruíz**.

Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid.

El envejecimiento de la población, sumado al aumento en la incidencia del ictus isquémico, hace que, cada vez con más frecuencia, tengamos que valorar el tratamiento con trombectomía mecánica en pacientes con edad muy avanzada.

Presentamos el caso de una mujer de 103 años con un ictus isquémico, tratada con trombectomía mecánica con un resultado favorable.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Mujer de 103 años, con una situación basal totalmente independiente para las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria, que deambula sin apoyos, sale a la calle y no presenta deterioro cognitivo (Escala de Rankin modificada, ERm 0). Como antecedentes personales relevantes presenta dos factores de riesgo cardiovascular (FRCV): HTA y dislipemia.

Siendo la última vez vista asintomática a las 17h, a las 19:30h es encontrada en el suelo de su domicilio con una clínica de pérdida de fuerza en el hemicuerpo izquierdo. Tras una primera valoración en su Hospital de referencia, es derivada para tratamiento endovascular a nuestro centro, al que llega a las 21:30h.

Exploración

- TA:** 160/70mmHg. FC: 60lpm. SatO₂(basal): 98%. Glucemia capilar: 128mg/dl. T^o: 36,7°C.

- Sistémica:** AC: rítmico sin soplos. AP: MVC. Abdomen: blando, no doloroso. MMII: sin alteraciones.

- Neurológico:**

Alerta (0), Responde ambas preguntas (0), Obedece ambas órdenes (0), desviación oculocefálica forzada a la derecha que no cruza línea media (2), hemianopsia homónima izquierda (2), paresia facial central izquierda (2), Hemiplejia izquierda (4+4), Hemihipoestesia izquierda (1), no afasia (0), disgranía moderada (1) y extinción sensitiva izquierda (1). NIHSS: 17.

Pruebas complementarias

- Analítica sanguínea:** únicamente destaca una leve leucocitosis con neutrofilia.
- Radiografía de tórax:** ICT normal, SCF levemente pinzados, líquido en cisuras, no infiltrados.

- ECG:** ritmo sinusal a 60lpm, hemibloqueo de rama derecha.

- Telemetria ECG en camas de Unidad de Ictus:** Episodios de fibrilación auricular paroxística.

- PCR SARS-CoV-2:** Negativa.

- TC craneal basal:** Ausencia de sangrado. Hipodensidad en la región posterior del núcleo lenticular derecho en relación con isquemia establecida (ASPECT 9). Vasculopatía de pequeño vaso (**Figura 1**).

- vTC craneal de perfusión:** Existe un área de penumbra isquémica en los territorios (M1-M6 y corteza insular) dependientes de la ACM derecha, con un mismatch significativo (**Figura 2**).

- AngioTC craneal:** Se observa un defecto de repleción en el segmento M1 distal de la ACM derecha. Resto de arterias permeables. Arterias carótidas internas con placas

de ateroma calcificadas de pequeño tamaño en la bifurcación que no producen estenosis significativa (**Figura 1**).

Juicio Diagnóstico

Ictus isquémico embólico en el territorio de la ACM derecha (occlusión del segmento M1 distal) con las características de tener etiología cardioembólica.

Fibrilación auricular paroxística, no conocida.

Evolución

Dado el tiempo de evolución de la clínica y la falta de certeza sobre su hora de inicio, se desestimó el tratamiento con fibrinolisis intravenosa (FIV). A su llegada a nuestro hospital, mediante condiciones de sedoanalgesia se realizó trombectomía mecánica (TM) con técnica combinada de aspiración y stent retriever, con recanalización arterial completa (TICI 3) (**Figura 3**).

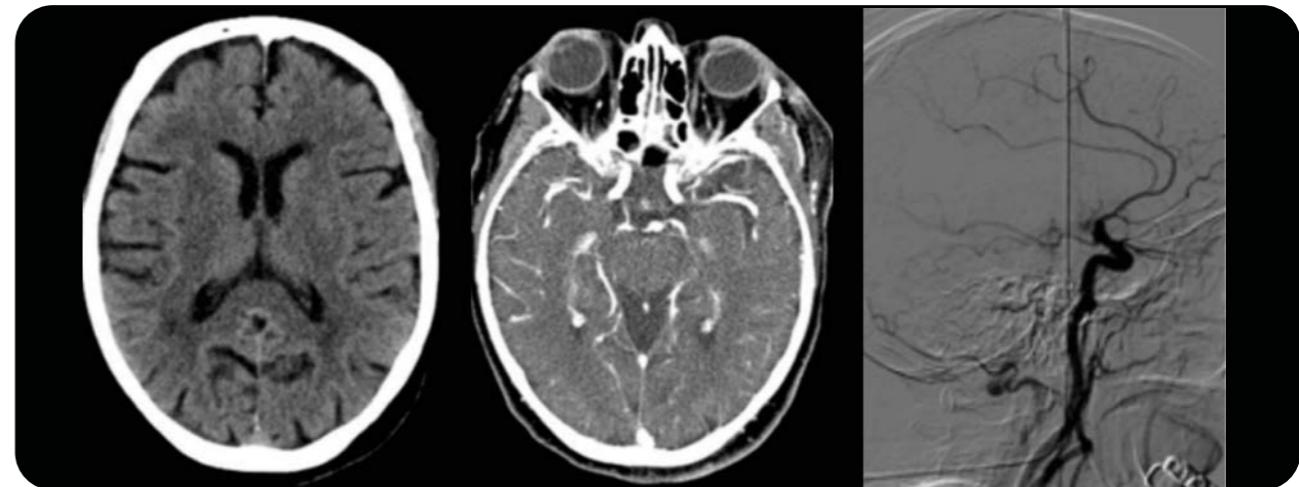


Figura 1. De izq a dcha. TC basal con hipodensidad en la región posterior del núcleo lenticular derecho en relación con isquemia establecida (ASPECT 9). AngioTC con stop en segmento M1 de ACM dcha. Arteriografía con defecto de repleción de ACM derecha.

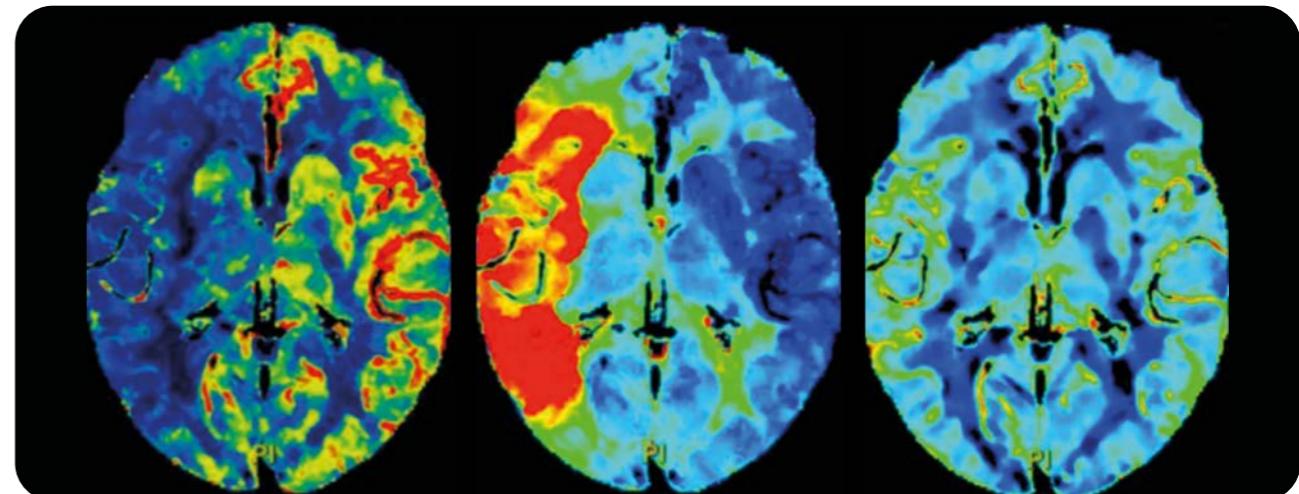


Figura 2. De izq a dcha. TC de perfusión con Flujo sanguíneo cerebral (FSC) disminuido en región M1-M6 y corteza insular derecha. Tiempo de tránsito medio (TTM) aumentado en dicha región. Volumen sanguíneo cerebral (VSC) conservado. Apoya área de penumbra.

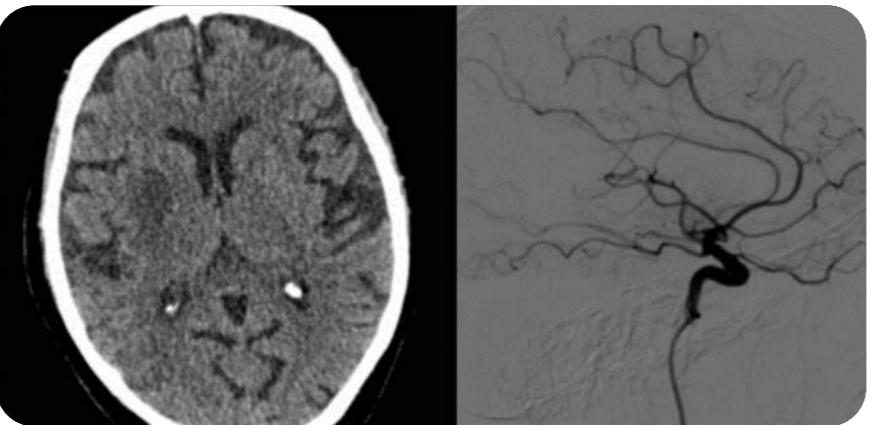


Figura 3. De izq a dcha. TC de control a los 4 días con isquemia establecida en núcleo lenticular derecho. Arteriografía post-trombectomía donde se observa la recanalización de la ACM derecha.

Posteriormente, la paciente pasó a la Unidad de Ictus para monitorización y completar el estudio vascular. En el TC craneal de control, se observaron signos de isquemia establecida a nivel del núcleo lenticular, caudado y centro semioval derecho (**Figura 3**). Durante la monitorización ECG, se objetivaron rachas de fibrilación auricular paroxística, no conocida previamente en la paciente. Algunas con respuesta ventricular rápida que precisaron tratamiento para el control de la frecuencia. En la ecocardiografía transtorácica se objetivó una leve dilatación de la aurícula izquierda.

Tras valorar el balance riesgo/beneficio, se decidió iniciar la anticoagulación con Dabigatran 110mg/12h en el día +9.

Por otra parte, la paciente presentó un cuadro de insuficiencia cardíaca congestiva (NT-proBNP elevado, signos sugestivos en la Rx. tórax, edemas en ambos miembros inferiores), que se resolvió con el inicio de diuréticos.

La evolución neurológica de la paciente fue favorable, con buena colaboración en el tratamiento de rehabilitación precoz. Al alta, presentaba una paresia facial central izquierda y una hemiparesia izquierda leve, que le permitía deambular. NIHSS al alta 3. Puntuación ERm al alta: 2.

El ictus es la segunda causa de mortalidad en España y la primera en mujeres. Se trata de la principal causa de morbilidad en nuestro medio, con la consiguiente repercusión socioeconómica.

El ictus en pacientes mayores de 80 años supone actualmente un tercio del total de estos eventos en países desarrollados. Se espera que para el año 2080, la proporción de personas con una edad mayor de 80 años sea el doble en la Unión Europea.

Existen numerosos estudios sobre la seguridad y eficacia de las terapias de repermeabilización en el ictus: FIV y la TM. Sin embargo, en estos estudios, existe una baja proporción de pacientes mayores de 80 años, lo que dificulta la interpretación de estos resultados.

Lo que se ha objetivado es que sin terapia de reperfusión, un ictus en un paciente mayor de 80 años, tiene un buen resultado (ERm menor o igual a 3) en un 13,2%. Es decir, el manejo conservador en estos pacientes tiene un índice de éxito bajo.

En las últimas guías del 2018 sobre el manejo precoz de los pacientes con un ictus isquémico agudo de la American Heart Association (AHA)/

American Stroke Association (ASA), evitan dar una recomendación sobre un límite superior para la indicación de la TM. Por lo tanto, la edad no se considera una contraindicación, ni absoluta, ni relativa.

Un metaanálisis reciente del 2018, de Hilditch CA et al, incluye 17 estudios, con un total de 860 pacientes. Mostró que la TM en mayores de 80 años ocasionaba una recuperación de la independencia a los 3 meses en un cuarto de los pacientes (27%).

El ensayo HERMES ("Highly Effective Reperfusion Evaluated in Multiple Endovascular Stroke") concluyó tras evaluar múltiples variables, que no tenemos argumentos para contraindicar la TM basados únicamente en la edad del paciente, considerado este hecho desde una perspectiva médica, económica o social.

Un trabajo publicado en Stroke del 2019, de Malhotra A, estudió el tratamiento de repermeabilización en el ictus isquémico agudo en pacientes mayores de 80 años. Este estudio afirmaba que ante la posibilidad de realizar una FIV, frente a solo una TM, que la primera opción tenía mayor tasa de éxito. Así pues, la FIV tenía un valor de 3,76 años de vida ajustados por calidad (AVAC), frente a los 2,93 AVAC de los que recibían TM. Esto supone una diferencia de 0,83 AVAC, que equivale a 303 días en perfecto estado, o a 340 días con un ERm de 1-2, o a 918 días con un ERm de 3-5.

En este estudio, además, se objetivó que un resultado favorable en la TM se asociaba principalmente a 2 variables: buena situación basal del paciente y la imagen del TC basal (ASPECT) previo a la TM. Ambos parámetros eran claramente favorables en nuestro paciente.

En otro artículo reciente (marzo 2020) de la AHA, de Meyer L, incluyeron a 203 pacientes con un ic-

tus de circulación anterior, un ERm basal menor o igual a 3 y una edad incluso mayor que los previos (mayores de 90 años). Se observó una tasa de recanalización exitosa (TICI mayor o igual a 2B) del 75% y un buen resultado funcional en el 21% de los casos. La mortalidad hospitalaria fue del 27% y ascendió hasta el 48% a los 90 días. Solo un 3% presentó una hemorragia intracranal sintomática (HIS). Tras un análisis de regresión logística, midiendo diferentes variables, se puede concluir que, pese a una mayor mortalidad, si seleccionamos a los pacientes adecuados (buen basal, NIHSS y ASPECT favorable), la TM puede ser segura y eficaz en mayores de 90 años.

Por último, en el estudio "Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands (MR CLEAN)", presentaban una muestra de 380 pacientes con más de 80 años y un ictus isquémico agudo tratado con TM. Estos pacientes mayores tenían un 59% menos de probabilidad de obtener un buen resultado funcional a los 90 días, con respecto a los más jóvenes, con tres veces más mortalidad. Sin evidencia de diferencias estadísticas significativas en la tasa de recanalización ni en las HIS.

CONCLUSIÓN

El rápido crecimiento de la población anciana en nuestro país, en parte debido a un aumento de la esperanza de vida, subraya la necesidad de ensayos clínicos aleatorizados que arrojen una mayor evidencia científica sobre la seguridad y eficacia de la TM, en estos pacientes especialmente frágiles por la edad avanzada. No obstante, con la evidencia disponible, la edad no debería ser una contraindicación y se debería optar por la TM en pacientes seleccionados.

Bibliografía seleccionada

- Meyer L, Alexandrou M, Flottmann F, et al. Endovascular Treatment of Very Elderly Patients Aged ≥ 90 With Acute Ischemic Stroke. *J Am Heart Assoc.* 2020 Mar 3;9(5):e014447. doi: 10.1161/JAH.119.014447. Epub 2020 Feb 24. PMID: 32089059; PMCID: PMC7335589.
- Malhotra A, Wu X, Payabvash S, Matouk CC, et al. Comparative Effectiveness of Endovascular Thrombectomy in Elderly Stroke Patients. *Stroke.* 2019 Apr;50(4):963-969. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025031. PMID: 30908156.
- Hilditch CA, Nicholson P, Murad MH, et al. Endovascular Management of Acute Stroke in the Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2018 May;39(5):887-891. doi: 10.3171/2018.12.JNS182399. PMID: 30925465.
- Sposato LA, Lorenzano S. Real-world data for mechanical thrombectomy in the elderly population: A red flag? *Neurology.* 2020 Jul 14;95(2):57-58. doi: 10.1212/WNL.0000000000009766. Epub 2020 Jun 11. PMID: 32527968.
- Andrews CE, Mouchtouris N, Fitchett EM, et al. Revascularization and functional outcomes after mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke in elderly patients. *J Neurosurg.* 2019 Mar 29;132(4):1182-1187. doi: 10.3171/2018.12.JNS182399. PMID: 30925465.

DISCUSIÓN

INTRODUCCIÓN

VASCULITIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL SECUNDARIA A INHIBIDORES DEL PUNTO DE CONTROL INMUNITARIO: CASO CLÍNICO ASOCIADO A TRATAMIENTO CON NIVOLUMAB

Autor principal: **Mario Hernández Holgado.**

Coautora: **Ana Baltasar Corral.**

Adjunta supervisor: **Nuria González García**

Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Con el uso cada vez más extendido de nuevos anticuerpos monoclonales en diferentes campos de la medicina se han ido describiendo eventos adversos relacionados con la activación inmunológica que pueden ocasionar. En concreto, los fármacos inhibidores del punto de control inmunitario (IPCI) ampliamente empleados en Oncología se han relacionado con fenómenos vasculíticos con manifestaciones clínicas muy diversas. Aunque la neurotoxicidad de los IPCI es bien conocida, existen solamente tres casos descritos de vasculitis del sistema nervioso central asociada a nivolumab. Presentamos un caso clínico de angiitis del SNC por nivolumab en seguimiento por nuestro centro.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Se trata de una paciente mujer de 74 años que es traída por su familia al Servicio de Urgencias por un cuadro clínico de inatención y fallos de memoria en los días previos, asociados a cefalea leve holocraneal de un mes de evolución.

Como antecedente relevante, la paciente había sido diagnosticada hace dos años de carcinoma renal de células claras estadio IV. Desarrolló hepatitis secundaria al tratamiento inicial con ipilimumab (anti-CTLA4) por lo que se había retirado y desde hace un año estaba en tratamiento con nivolumab (anti-PD1). Había recibido desde entonces dieciséis ciclos de nivolumab y se había realizado nefrectomía radical izquierda, consiguiéndose una remisión tumoral completa. Dos semanas antes de su primer contacto con Neurología y, aún en tratamiento con nivolumab, había consultado por dolor articular en manos y se diagnosticó de poliartritis en probable relación con tratamiento inmunomodulador. Se inició entonces tratamiento corticoideo oral que tuvo que ser retirado a la semana por hipertensión arterial de difícil control.

Exploración

No se observaron alteraciones en la exploración neurológica a excepción de leve bradipsiquia y actitud inapropiada de la paciente.

Pruebas complementarias

Se realizó TAC craneal basal que demostró lesiones subcorticales frontales derechas, sin realce tras administración de contraste, aunque sí se observó realce frontal meníngeo derecho y estenosis en el segmento proximal de la arteria cerebral media (ACM) en la adquisición postcontraste. La RNM de 3 Teslas mostró realce concéntrico en la pared de múltiples vasos intracraneales en secuencias potenciadas en T1 para sangre negra (**Figura 1**), así como

áreas hiperintensas en sustancia blanca subcortical en secuencias T2/FLAIR y realce leptomenígeo frontal derecho. Además, la restricción a la difusión en RNM y la localización en territorio frontera de las lesiones frontales derechas previamente observadas en TAC, sugerían como primera posibilidad etiológica la isquémica. En el estudio neurosonológico, la extensa afectación condicionaba una estenosis significativa de ambas ACMs y arterias cerebrales anterior y posterior izquierdas. El análisis del líquido cefalorraquídeo reveló discreta proteinorraquia (97 mg/dl) sin pleocitosis ni consumo de glucosa y la citología fue negativa. No se observaron alteraciones analíticas destacables, sólo leve aumento de reactantes de fase aguda con PCR: 5,3 mg/dl sin elevación de VSG.

Diagnóstico

La presentación clínica de cefalea de reciente comienzo asociada a alteración cognitivo-conductual en una paciente oncológica en tratamiento inmunomodulador planteaba el diagnóstico diferencial entre carcinomatosis meníngea y vasculitis del SNC. Las alteraciones objetivadas en RNM orienta-

taban a un proceso vasculítico, probablemente secundario al tratamiento inmunomodulador.

Evolución

Se inició tratamiento corticoideo intravenoso de cinco bolos diarios de 500 mg de metilprednisona. Con esto, se consiguió una completa resolución de la sintomatología encefalopática y franca mejoría de la cefalea. Sin embargo, no se observó mejora de los parámetros velocimétricos en los sucesivos estudios de doppler transcraneal. La paciente fue dada de alta con tratamiento corticoideo oral a dosis de 1 mg/kg. Tras reducción progresiva de la dosis hasta la completa retirada, la paciente comenzó a desarrollar movimientos mioclónicos del miembro superior derecho. Se realizó entonces nuevo estudio doppler transcraneal que evidenció progresión de la estenosis de ACM izquierda (**Figura 2**), sugiriendo etiología isquémica por fenómeno de limb-shaking. Se ha reiniciado desde entonces tratamiento corticoideo oral con buena respuesta, habiendo desaparecido por completo dichos fenómenos.

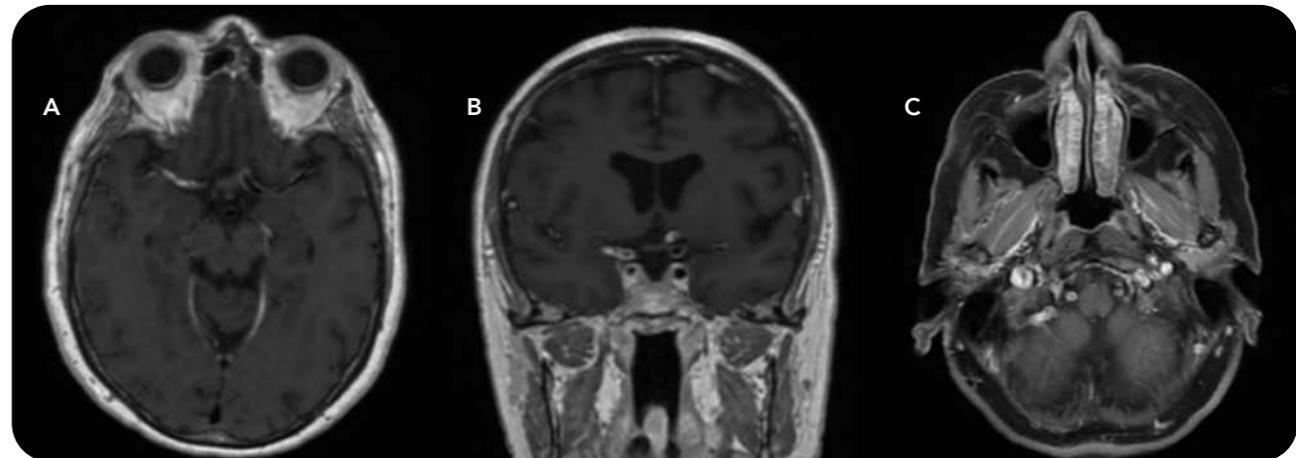


Figura 1. Se muestran secuencias T1-sangre negra obtenidas con RNM de 3T. **A.** Se observa realce concéntrico de la pared de ACM izquierda, ACP izquierda y ACM derecha, con estenosis severa de esta última que produce lesiones isquémicas en territorio frontera con restricción a la difusión (no mostrado). **B.** En corte coronal realzan ambos sifones carotídeos, ambas ACMs y ACA izquierda. **C.** Se aprecia afectación concentrada de pared de arterias vertebrales en su segmento V4.

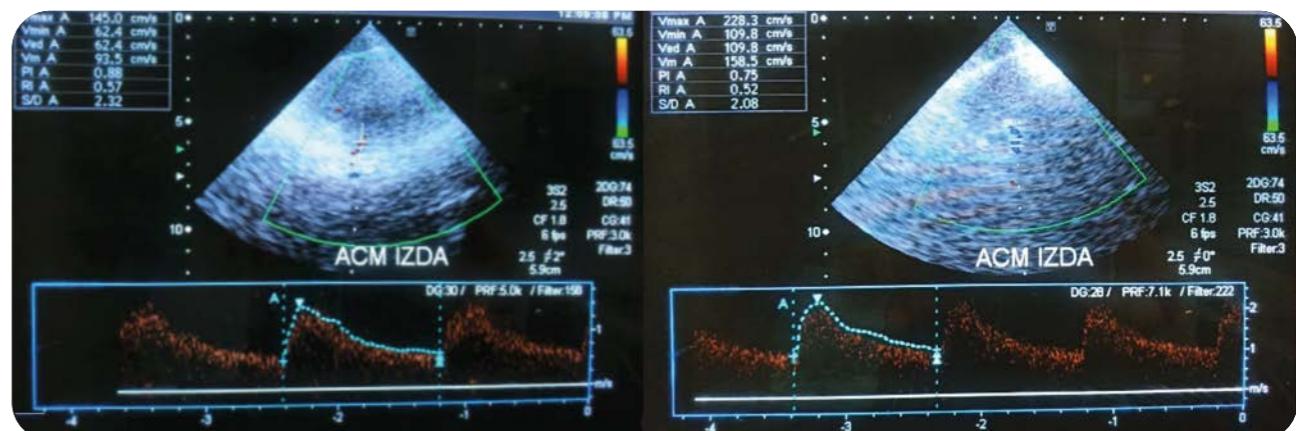


Figura 2. **A.** Estudio inicial con duplex transcraneal que objetiva aceleración velocimétrica en ACM izquierda de 93 cm/seg de velocidad media. **B.** Empeoramiento de la estenosis que alcanza velocidad media de 158 cm/seg tras retirada del tratamiento corticoideo.

DISCUSIÓN

En aproximadamente 63% de los pacientes con vasculitis del SNC está presente cefalea insidiosa de reciente comienzo¹, generalmente seguida de alteraciones cognitivas y déficits neurológicos no explicados por otro proceso. Síntomas constitucionales como fiebre, fatiga y pérdida de peso, aunque orientan el diagnóstico, frecuentemente no aparecen¹. Se requiere estudio histopatológico para alcanzar el diagnóstico confirmatorio, aunque se encuentran alteraciones en RNM en casi el 100% de los pacientes con angiitis del SNC¹. Entre ellas, la presencia de realce concéntrico en la pared de los vasos en secuencia potenciada en T1-sangre negra en RNM de 3 Teslas constituye un hallazgo muy específico. También podemos encontrar infartos corticales y subcorticales en diferentes territorios, realce leptomenígeo y áreas de hiperintensidad en sustancia blanca en secuencias T2/FLAIR, todos ellos presentes en nuestro caso.

Diferentes procesos sistémicos y fármacos se han asociado con angiitis del SNC, entre ellos tratamientos inmunomoduladores empleados en el campo de la Oncología. Los anticuerpos monoclonales que bloquean los puntos de control inmunológico como son nivolumab (bloquea PD1) o ipilimumab (bloquea CTLA4) se han asociado a muy diversos efectos adversos inmunológicos. Con la inactivación de PD1, la célula presentadora de antígeno puede no producir la suficiente señal inhibitoria y que esto provoque una respuesta patológica sostenida con activación no específica de linfocitos T que pueden infiltrar la pared de los vasos, tanto de pequeño, mediano como de gran calibre. Se han descrito varios casos de vasculitis inducida por nivolumab, incluyendo vasculitis de gran vaso^{2,3}. Únicamente se han reportado tres casos de angiitis del SNC secundario a nivolumab^{2,4}, uno de ellos fue inicialmente diagnosticado erróneamente de recidiva tumoral metastásica⁴. Aunque se ha observado un 7% de neurotoxicidad por nivolumab en estudios retrospectivos⁵, una minoría de casos afectan al SNC y la mayoría de ellos lo hacen en forma de encefalitis/meningitis sin afectación vascular.

Con los hallazgos en RNM craneal y la mejoría sintomática conseguida con la retirada de nivolumab y el tratamiento con altas dosis de corticosteroides, se concluyó el diagnóstico de probable angiitis del SNC. El empeoramiento clínico tras la retirada del tratamiento apoya el diagnóstico. Debemos recordar que nuestra paciente ya había presentado dos eventos adversos inmunitarios: hepatitis relacionada con ipilimumab y poliartritis con nivolumab. Haber presentado previamente eventos vasculíticos asociados a ipilimumab podría ser un indicador de susceptibilidad a desarrollar nuevos eventos inmunes adversos con otros inhibidores del control inmunológico⁴.

CONCLUSIÓN

Es importante tener en consideración los potenciales riesgos de los IPCI, ya que un diagnóstico precoz permite la discontinuación de estos fármacos e inicio de tratamiento corticoideo. Especial atención se debe prestar en aquellos pacientes con eventos adversos inmunitarios previos o antecedentes de enfermedades autoinmunes.

Bibliografía seleccionada

1. Dutra LA, et al. Central nervous system vasculitis in adults: An update. Autoimmun Rev. 2017
2. Daxini A., Keri C., Sreih A.G. Vasculitis associated with immune checkpoint inhibitors- a systematic review. Clinical Rheumatology 2018; 37: pp. 2579-2584
3. Henderson D. et al. Immune checkpoint inhibitor induced large vessel vasculitis. BMJ Case Rep. 2020
4. Laubli H et al. Cerebral vasculitis mimicking intracranial metastatic progression of lung cancer during PD-1 blockade. J Immunother Cancer. 2017
5. Spain L et al. Neurotoxicity from immune-checkpoint inhibition in the treatment of melanoma: a single centre experience and review of literature. Ann Oncol. 2017; 28(2): pp. 377-385



FÍSTULA CARÓTIDO-CAVERNOSA DIRECTA COMO CÓDIGO ICTUS: ¡OJO CON LAS APARIENCIAS!

Autor principal: Carlos Hervás Testal.

Coautor: Pablo Iriarte Uribe-Echeverría.

Supervisora: Clara Aguirre Hernández.

Hospital Universitario de La Princesa, Madrid

INTRODUCCIÓN

Las fistulas carótido-cavernosas directas (FCCD) no traumáticas suelen estar en relación con rotura aneurismática o fragilidad vascular asociada a enfermedad del tejido conectivo. Su presentación clínica como patología vascular aguda tipo ictus es poco frecuente, siendo más habitual que se presenten mediante síntomas neurooftalmológicos. Exponemos un caso de FCCD con clínica atípica y su complejo abordaje terapéutico posterior.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una paciente de 40 años, con antecedentes de enfermedad celíaca e hiperlaxitud articular (esguince de tobillo y luxación de hombro previas), trasladada a Urgencias previa activación de código ictus extrahospitalario. La paciente se encontraba realizando ejercicio (levantamiento de pesas) cuando comienza bruscamente con sensación de mareo y cefalea hemicraneal izquierda. Posteriormente asocia preferencia oculocefálica izquierda, alteración del lenguaje de tipo afasia motora, y hemiparesia derecha (NIHSS 22), por lo que se realiza traslado a nuestro centro. Durante el traslado tendente a la mejoría, con remisión de la mayor parte de la focalidad neurológica, objetivándose únicamente afasia leve (NIHSS 1) a su llegada a Urgencias.

Se realiza TC multimodal urgente: TC basal sin signos de isquemia aguda (ASPECTS 10); Angio-TC sin oclusión de gran vaso, con estrechamiento de arteria carótida interna (ACI) izquierda intracavernosa e imágenes compatibles con dos pseudoaneurismas, interpretándose como displasia vs. disección arterial (**Figura 1. A y B**); y TC perfusión con discreto aumento del tiempo en territorios dependientes de la división posterior de la arteria cerebral media (ACM) izquierda (**Figura 1. C**). Dado que la paciente presenta buena evolución no se realiza arteriografía urgente y se ingresa para completar estudio, iniciando tratamiento con antiagregación simple.

A las 48 horas desde el inicio se realiza arteriografía en la que se objetiva una fistula carótido-cavernosa de alto flujo, posiblemente en relación a rotura de aneurisma a nivel de la ACI izquierda, con perfusión del hemisferio izquierdo fundamentalmente desde el sistema vertebo-basilar a través de la arteria comunicante posterior. En ese momento se recanaliza la ACI izquierda intracavernosa con dos stents derivadores de flujo y se decide tratamiento de la fistula mediante colocación de coils, con buen resultado angiográfico (**Figura 2**). Tras el procedimiento persiste afasia leve, apareciendo además ptosis y oftalmoparesia severa de forma secundaria a daño en la región del seno cavernoso (nervios craneales III, IV y VI). También, como complicación sobreañadida, presenta pseudoaneurisma femoral que precisa tratamiento con fibrina local hasta en dos ocasiones. Para completar estudio diagnóstico se realiza RMN que muestra lesiones isquémicas en territorio frontera de la ACI izquierda (**Figura 1. D**), con angiorRM y doppler de troncos supraaórticos que muestran permeabilidad de la ACM izquierda, y ecocardiograma sin alteraciones. Se inicia en ese momento tratamiento con doble antiagregación.

En controles posteriores la paciente presenta mejoría sintomática, con arteriografía de control que evidencia cierre de la fistula y persistencia de flujo en la ACI izquierda. Teniendo en cuenta el fenotipo de la paciente, sus antecedentes y la fragilidad vascular asociada, se postula como etiología principal enfermedad del tejido conectivo subyacente tipo Ehlers-Danlos (EDS). No obstante, el estudio genético que confirmaría dicho diagnóstico aún no ha sido realizado.

DISCUSIÓN

Las fistulas carótido-cavernosas son comunicaciones anormales entre la arteria carótida y el sistema venoso del seno cavernoso. Según la clasificación de Barrow, pueden ser de cuatro tipos: directas (tipo A) o indirectas a través de vasos durales anormales entre la arteria y la pared del seno (tipos B, C y D). Las FCCD, como la descrita en nuestro caso, consisten en la presencia de comunicaciones directas, generalmente de alto flujo, entre la ACI y el lecho venoso del seno cavernoso, que son producidas a raíz de disrupciones en la pared arterial.

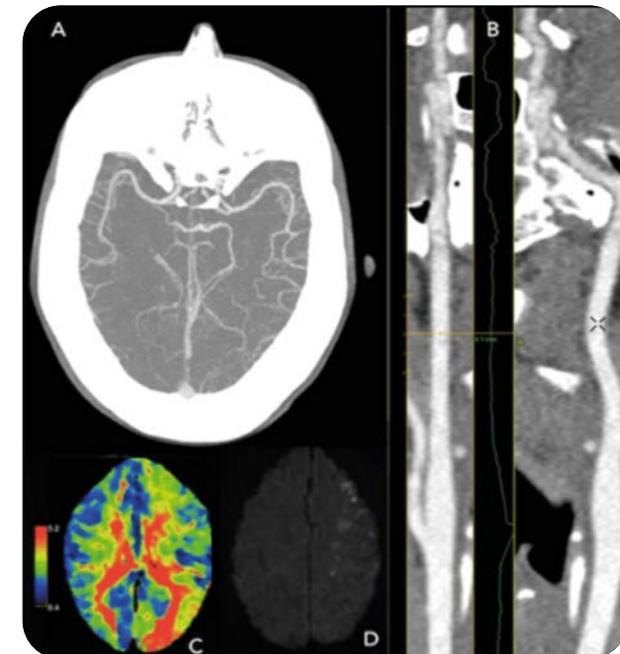


Figura 1. A) Angio-TC con territorio ACM izquierdo permeable. B) Reconstrucción ACI izquierda con estenosis a nivel del foramen lacerum y dilatación pseudoaneurismática en segmento cavernoso. C) TC perfusión con aumento del tiempo en territorio posterior de ACM izquierdo. D) RM a las 48h con lesiones isquémicas frontales izquierdas.

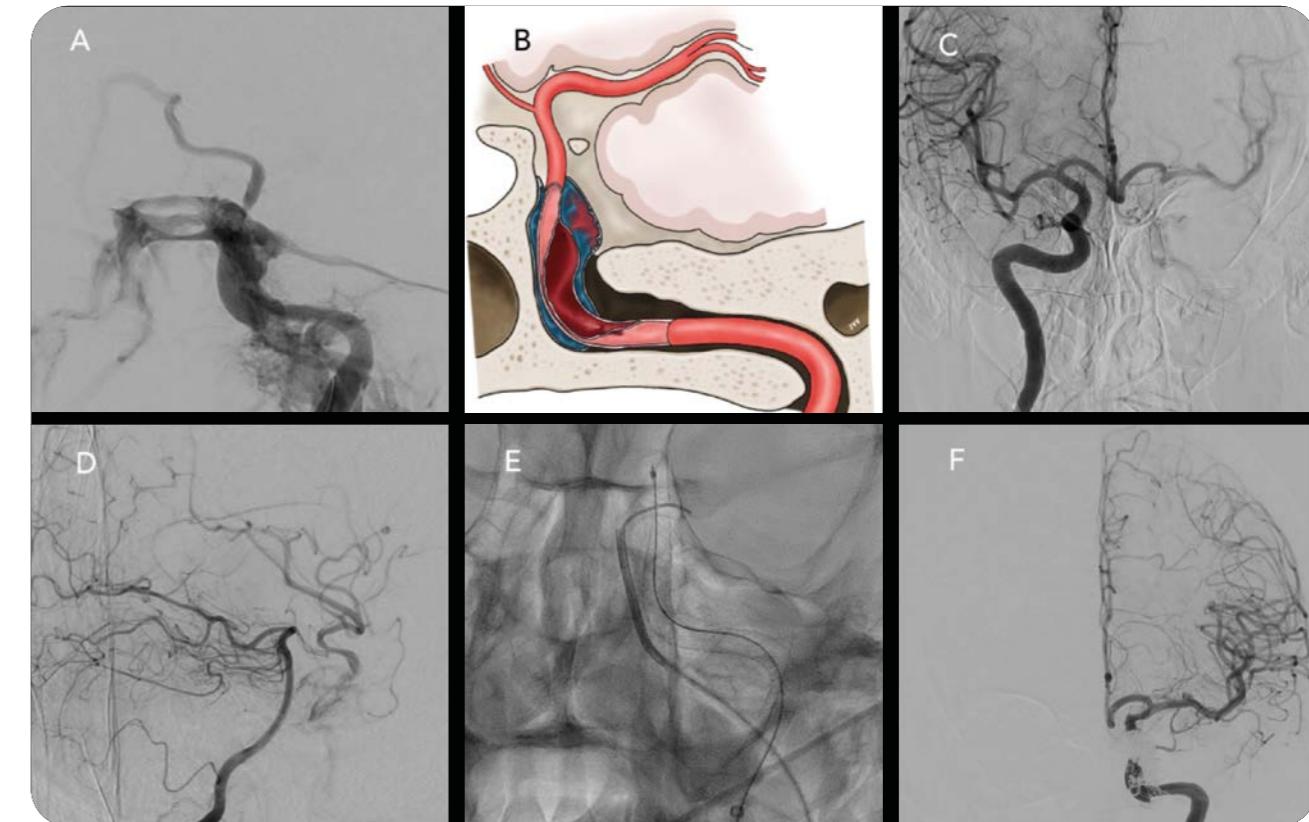


Figura 2. A) Inyección desde ACI izquierda con ausencia de relleno distal al segmento cavernoso, y realce precoz de sistema venoso, datos sugestivos de oclusión de ACI y FCCD. B) Ilustración con hipótesis diagnóstica: disección de carótida en segmento petroso-cavernoso, con estenosis y formación de pseudoaneurisma y FCCD al seno cavernoso izquierdo. C) y D) Relleno de ACM izquierda a través de colaterales: AComA (C) y AComP izquierda (D). E) Stent derivador de flujo en los segmentos cavernoso y petroso de la ACI izquierda, y catéter y guía en seno cavernoso izquierdo, donde se colocarán coils. F) Control desde ACI izquierda con adecuado relleno distal de la ACM izquierda; efecto de sustracción por contenido metálico de los coils.

La etiología más frecuente de las FCCD es la traumática (70-75%). Otras etiologías, menos frecuentes, son la ruptura de aneurismas de la ACI intracavernosa, enfermedades del tejido conectivo como síndrome de EDS o iatrogenia tras una intervención quirúrgica. En nuestro caso, tratándose de una fistula espontánea sin registrarse traumatismo previo, y teniendo en cuenta los antecedentes de hiperlaxitud articular y la presencia de pseudoaneurismas en el estudio angiográfico y a nivel femoral como complicación del procedimiento, la hipótesis etiológica se fundamenta en la existencia de una conectivopatía tipo EDS. Este síndrome se incluye en un grupo de enfermedades del tejido conectivo caracterizadas por fragilidad e hiperelasticidad cutánea, hiperlaxitud y presencia de lesiones vasculares. Las complicaciones cerebrovasculares suelen corresponder al tipo IV que, aunque más raro, es el más grave, siendo típica la presencia de aneurismas, fistulas y disecciones.

La clínica típica de las FCCD de alto flujo engloba la tríada de exoftalmos pulsátil, quemosis con arterialización de los vasos de la conjuntiva y soplo ocular por inversión de la dirección del drenaje venoso. A lo anterior se puede sumar clínica neurológica como disfunción de los nervios oculomotores que discurren por el seno cavernoso (pares craneales III, IV, VI). Sintomatología como la referida en nuestro caso, presentándose como patología vascular aguda en forma de síndrome hemisférico izquierdo por hipoperfusión en territorio carotídeo debido a la alta demanda de flujo hacia el seno cavernoso, es excepcional. El Gold Standard para el diagnóstico es la arteriografía, observándose un relleno rápido del seno cavernoso con relleno mínimo o inexistente de los vasos intracraneales.

Ante el diagnóstico de una FCCD de alto flujo la primera línea de tratamiento en la actualidad es el endovascular. Existen múltiples técnicas como la oclusión con balón intraarterial, la embolización con coils o el uso de agentes embolizantes líquidos, sin existir un tratamiento considerado de elección entre los anteriores. El tratamiento endovascular ofrece un 90-100% de éxito, con un bajo riesgo de complicaciones y una mortalidad menor al 1%. Complicaciones como la aparición de parálisis de los nervios oculares, que observamos en nuestra paciente, aparecen en el 10-30% de los casos, siendo complicaciones más graves infrecuentes. Diversos estudios exponen que el uso de stents derivadores de flujo se encuentra indicado y podría ser útil en caso de daño avanzado de la pared arterial, pudiendo facilitar la endotelización de las lesiones.

En nuestra paciente se llevaron a cabo varios de los tratamientos anteriormente descritos, tanto embolización con coils como colocación de stents derivadores de flujo, con éxito en el resultado final a pesar de la aparición de complicaciones menores. No obstante, cabe destacar que este tipo de tratamientos son complejos y requieren de una valoración interindividual, sobre todo en pacientes con sospecha diagnóstica de conectivopatía por la fragilidad vascular que éstos presentan y el mayor riesgo de complicaciones debido a ello.

CONCLUSIONES

Presentamos un caso de FCCD con una forma de debut excepcional como código ictus, con clínica compatible con síndrome hemisférico izquierdo, en una paciente con diagnóstico etiológico de sospecha de síndrome de Ehlers-Danlos. La confirmación diagnóstica de las FCCD debe hacerse mediante arteriografía, lo que permite el abordaje endovascular, siendo éste el tratamiento de elección. No obstante, se trata de un procedimiento complejo tanto a nivel técnico como por las complicaciones que pueden aparecer asociadas, sobre todo en casos de conectivopatías, por lo que su valoración en este perfil de paciente debe ser interindividual.

Bibliografía seleccionada

- A D Henderson, N R Miller. Carotid-cavernous fistula: current concepts in etiology, investigation, and management. Journal Eye (Lond). Feb 2018; 32(2): 164-172
- Hideki Chuman, Jonatahn D. Trobe, Elizabeth M. Petty, et al. Spontaneous direct carotid-cavernous fistula in Ehlers-Danlos Syndrome type IV: two case reports and a review of the literature. J Neuro-Ophthalmol. 2002; 22: 75-81
- Nozomu Kobayashi, Shigeru Miyachi, Makoto Negoro, et al. Endovascular treatment strategy for direct carotid-cavernous fistulaes resulting from rupture of intracavernous carotid aneurysms. Am J Neuroradiol. Oct 2003. 24: 1789 – 1796

Agradecimientos

Agradecimientos al Dr. Juan Vega Villar y al Dr. José Luis Caniego Monreal, Neurorradiólogos intervencionistas del Hospital de La Princesa, por su inestimable ayuda en adquisición, análisis y descripción de las imágenes.



INTRODUCCIÓN

ENDOCARDITIS MURAL: UNA CAUSA INUSUAL DE INFARTOS CEREBRALES

Autores: Ana Llanes Ferrer; Juan Luis Chico García; Íñigo Corral Corral.

Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

La endocarditis infecciosa mural (EM) es una condición extremadamente infrecuente, habiendo sido reconocida solamente en algunos casos aislados¹. Dadas sus características y la baja frecuencia, se trata de un reto diagnóstico. Sin embargo, su detección tiene importantes consecuencias terapéuticas y pronósticas²⁻⁴.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Varón de 47 años que ingresó por síndrome febril sin foco. Como antecedentes personales destacaban alergia al ácido-acetilsalicílico, diabetes mellitus tipo II, obesidad, esquizofrenia paranoide, espondilodiscitis L2-L3 por *S. aureus* meticilin-sensible hace cuatro años, tratada quirúrgicamente, con bacteriemias recurrentes desde entonces. Antecedente de infarto anterior tres años antes, que precisó colocación de stent en la arteria descendente anterior y que, como complicación, desarrolló un aneurisma en región septal anterior con trombo mural intracavitario asociado. Por este motivo, estuvo en tratamiento anticoagulante oral hasta la desaparición del trombo mural unos meses después, demostrada por ecocardiograma transtorácico (ETT).

Al ingreso, el paciente presentaba un cuadro de fiebre de hasta 39°C de 7 días de evolución y deterioro de la función renal. En los hemocultivos creció *S. aureus* meticilin-sensible, por lo que se inició cloxacilina intravenosa. Como parte del estudio, se realizó un ecocardiograma transesofágico (ETE) (Figura 1 A, B), que demostró un nuevo trombo intracavitario sin afectación valvular, por lo que se inició heparina de bajo peso molecular (HBPM) a 1 mg/kg cada 12 horas. A las 72 horas del ingreso comenzó con deterioro neurológico, con alteración del lenguaje, desorientación y somnolencia.

Exploración

A la exploración general, estaba afebril y hemodinámicamente estable. Se detectaron nódulos de Osler en los pulpejos del 2º y 3er dedo de la mano derecha así como lesiones de Janeway en palmas y plantas. Desde el punto de vista neurológico destacaban tendencia a la somnolencia, disartria y afasia moderada mixta, dismetría y mioclónias negativas en ambas extremidades derechas sin paresia, y ceguera cortical. NIHSS 10. El resto de la exploración era normal.

Pruebas complementarias

- ETE (Figura 1 A, B): trombo mural grande sobre escara apical, con partes móviles en su superficie. Sin imágenes sugestivas de endocarditis infecciosa valvular.
- Tomografía computarizada (TC) craneal (Figura 2 A): infartos en distintos territorios (cerebelo, tálamo izquierdo con extensión a mesencéfalo, región frontal izquierda, parietal bilateral y occipital bilateral), sugestivos de fenómeno embólico.

- TC con contraste o AngioTC craneal: no mostró evidencia de aneurismas micóticos ni oclusión de gran vaso, pero sí trombos distales.
- PET-TC (Figura 1 C): foco hipermetabólico en porción inferior del septo interventricular, sugeritivo de proceso inflamatorio-infeccioso.

Diagnóstico

Endocarditis mural por *S. aureus* con complicación embólica en forma de ictus isquémicos en varias localizaciones.

Evolución

Se mantuvo tratamiento antibiótico y anticoagulante de manera inicial, valorándose intervención quirúrgica. Cuatro días más tarde, mientras se completaba el estudio para confirmar la endocarditis, volvió a presentar empeoramiento neurológico con disminución del nivel de consciencia y aparición de hemiparesia derecha. En una nueva TC craneal se evidenció hematoma frontal posterior con componente de hemorragia intraventricular (Figura 2 B). Se suspendió inmediatamente la anticoagulación y se desestimó la cirugía. El paciente fue ingresado en la UVI, precisando intubación orotraqueal. Se colocó

drenaje ventricular externo con abundante salida de líquido hemático. Tuvo buena evolución, con extubación y se dio de alta a planta 13 días después, completándose el tratamiento antibiótico con cloxacilina en terapia única durante 7 semanas y cambio posterior a amoxicilina oral.

El paciente presentó una buena evolución con curación del proceso infeccioso, desapareciendo el trombo en ecocardiogramas posteriores (Figura 2 C). También presentó un desarrollo favorable desde el punto de vista neurológico, teniendo como únicas secuelas al alta una mínima afasia residual con dificultades para la nominación y la lectura, con comprensión conservada.

DISCUSIÓN

La endocarditis infecciosa (EI) es una entidad de gran morbilidad, cuyo diagnóstico definitivo es complicado al ser éste eminentemente clínico^{2,3}. Los criterios de Duke modificados han facilitado el diagnóstico por la inclusión de la ecocardiografía y la visualización de verrugas valvulares, responsables en su mayor parte de las manifestaciones de la enfermedad, haciendo prescindible el estudio histológico en la mayoría de los casos^{2,3}.

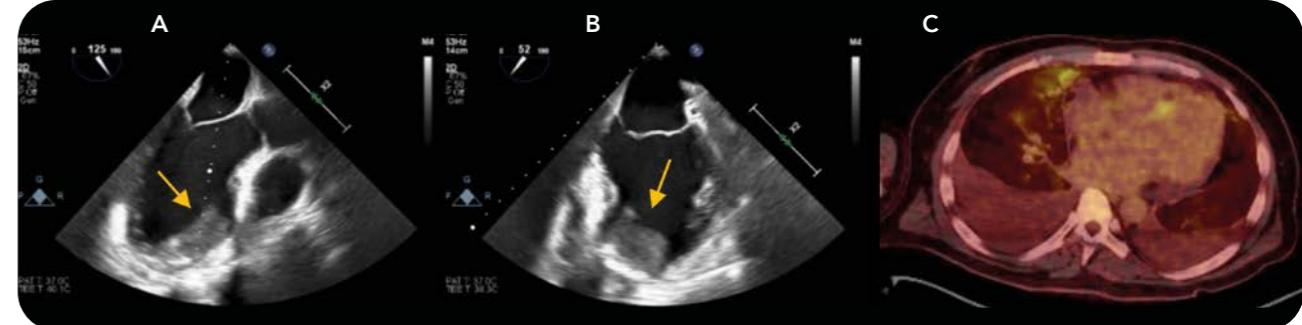


Figura 1. Ecocardiograma transesofágico (ETE): masa ventricular izquierda de gran tamaño (4,5 x 2,2 cm) con base amplia cubriendo escara apical calcificada y partes móviles en su superficie, compatible con endocarditis mural; visto en un plano transversal cinco cámaras (A) y en un plano dos cámaras (B). PET-TC que muestra un foco hipermetabólico en el septo interventricular, sospechoso de proceso infeccioso (C).

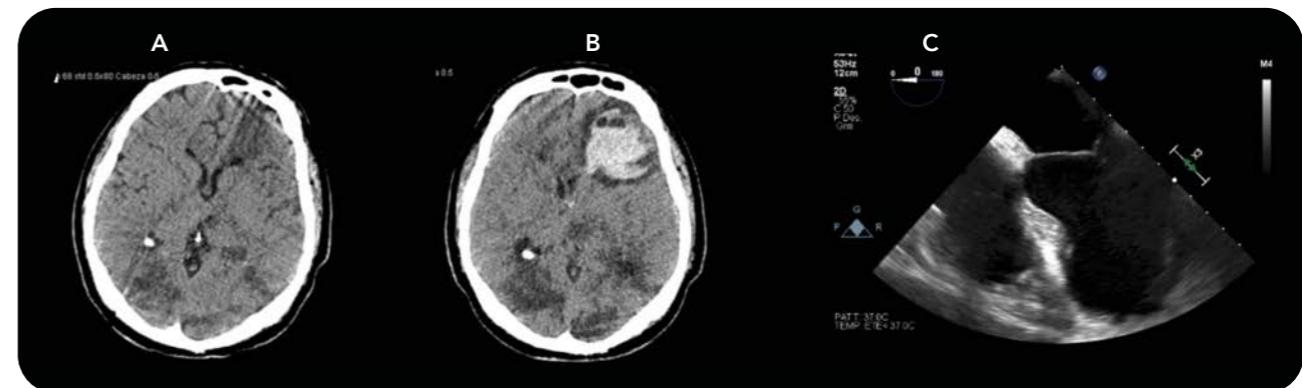


Figura 3. Primera TC craneal: múltiples infartos en cerebelo, tálamo izquierdo con extensión a mesencéfalo ipsilateral, y regiones parietal, frontal y occipital bilateralmente (A). Segunda TC craneal tras inicio de anticoagulación: hematoma frontal derecho de 34 cc de volumen aproximado, con componente hemorrágico intraventricular izquierdo y efecto masa (B). Estudio ecocardiográfico realizado tras el tratamiento que muestra desaparición del trombo mural (C).

Sin embargo, se han reconocido varios casos de pacientes en los que tiene una base mural y no valvular, por lo que estos criterios no son enteramente aplicables, aunque el planteamiento es similar. Las claves para el diagnóstico en nuestro caso fueron el síndrome febril sin foco, la detección de un trombo mural susceptible de degeneración infeciosa, los hemocultivos positivos para una bacteria frecuente en la EI, las fenómenos inmunológicos y vasculares asociados, y el hallazgo en la PET-TC de foco hipermetabólico en septo interventricular compatible con infección mural.

La endocarditis mural (EM) es una patología importante a tener presente por sus implicaciones diagnósticas y terapéuticas. Este hecho se ve claramente en nuestro caso clínico, que planteaba la duda diagnóstica entre endocarditis mural frente a trombo intracavitario aislado. Son entidades muy distintas con manejos muy diferentes, especialmente en lo referido a la anticoagulación^{2,4}. Actualmente las guías recomiendan el retraso de la anticoagulación en los pacientes con EI que tengan una indicación de anticoagulación de base, debido a su asociación con un aumento del riesgo hemorrágico^{2,3}. En cambio, en caso de trombo mural no infectado está indicado mantenerla. Por ello se requiere un manejo individualizado y multidisciplinar, valorando los riesgos y beneficios en cada caso.

Por otro lado, también existe controversia en la indicación de cirugía frente a tratamiento conservador en aquellos pacientes con EI e ictus isquémico debido al aumento del riesgo de transformación hemorrágica durante el bypass cardiopulmonar o de acentuación de la isquemia debida a hipotensión². La importancia de cara al manejo antitrombótico y quirúrgico queda patente en la evolución del paciente. Inicialmente se valoró la cirugía y mantener anticoagulación ante la posibilidad de que se tratase de un trombo mural aislado. Sin embargo, esta actitud se rechazó tras la aparición del hematoma, optando en su lugar por un manejo con antibioterapia exclusiva. Con esta actitud, la endocarditis mural se resolvió y el paciente evolucionó favorablemente.

CONCLUSIÓN

Es fundamental tener una alta sospecha clínica ante aquellos pacientes con fiebre sin foco y trombo intracavitario para poder realizar el diagnóstico de la EM. El manejo debe ser individualizado ante la falta de evidencia, siendo la antibioterapia el pilar fundamental. En nuestro caso, el proceso se resolvió favorablemente sin necesidad de tratamiento anticoagulante prolongado ni cirugía.

Bibliografía seleccionada

1. Tahara M, Nagai T, Takase Y, et al. Primary Mural Endocarditis Without Valvular Involvement. *J Ultrasound Med* 2017; 36:659–664
2. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. 2015
3. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bon-giorni MG, et al. 2015 ESC Guidelines for
4. Rasmussen RV, Snygg-Martin U, Olaison L, Buchholtz K, Larsen CT, Hassager C, et al.. Major cerebral events in *Staphylococcus aureus* infective endocarditis: is anticoagulant therapy safe? *Cardiology*. 2009; 114: 284–291.



INTRODUCCIÓN

INFARTO CEREBRAL CARDIOEMBÓLICO POR TROMBOSIS EN CUERPO EXTRAÑO AURICULAR: UNA FUENTE EMBÓLICA INFRECUENTE.

Autor Principal: Guillermo Martín Ávila.

Coautores: Jaime Antonio Medranda Corral;

Rodrigo Terrero Carpio; Carlos Piquero Fernández; María García García.

Supervisora: Teresa Montalvo Moraleda.

Hospital Universitario de Getafe, Madrid.

La embolia paradójica hace referencia al paso de material trombótico desde el sistema venoso hacia la circulación arterial, a través de una conexión directa entre ambos, lo que se denomina cortocircuito o shunt derecha-izquierda^{1,2}. Este mecanismo es una causa especulativa de ictus isquémico embólico de etiología indeterminada.

Por otro lado, la trombosis asociada a la presencia de catéteres venosos centrales (CVC) es una complicación relativamente frecuente de estos dispositivos cuando permanecen colocados durante períodos prolongados. La trombosis de estos dispositivos junto con la presencia de shunt, son causas poco frecuentes de ictus isquémico.

Presentamos el caso clínico de un paciente diagnosticado de ictus isquémicos de repetición de etiología indeterminada y perfil embólico.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Varón de 72 años con antecedentes de carcinoma urotelial de vejiga de alto grado, tratado en el 2011 mediante cistoproctectomía radical más linfadenectomía obturatrix. Como consecuencia, presenta insuficiencia renal crónica en tratamiento con hemodiálisis mediante CVC femoral derecho. En marzo 2020 es ingresado por infección por SARS-CoV2. Entre marzo y junio del 2020 presenta ictus isquémicos de repetición (dos hemisféricos izquierdos y uno hemisférico derecho), sin fuentes de embolia sistémica en el estudio inicial. Teniendo en cuenta que el paciente presentó eventos isquémicos cerebrales bilaterales, estando en tratamiento antiagregante y considerando estos infartos de perfil embólico, se consideró la posibilidad de que presentase un estatus protrombótico e secundario a enfermedad renal crónica, hemodiálisis y para/postinfeccioso en el contexto de su infección por SARS-CoV2 por lo que, aún sin evidencia científica clara, se decide iniciar anticoagulación. En octubre 2020 es valorado por hemorragia protuberancial, por lo que se suspende la anticoagulación. En diciembre de 2020, durante la hemodiálisis presenta alteración del lenguaje, por lo que se activa código ictus intrahospitalario.

Exploración neurológica en el momento de la valoración inicial

Consciente, no responde a preguntas², obedece órdenes sencillas, con afectación de comprensión en complejas; no nomina ni repite, afasia de predominio expresivo². Disartria grave². No preferencia oculocefálica. Paresia facial central derecha grave². Pérdida de tono extensor sin

claudicación en miembro superior derecho, resto sin alteraciones. Reflejo cutáneo plantar flexor bilateral. No alteración de sensibilidad. NIHSS: 8. Exploración cardiopulmonar sin alteraciones.

Pruebas complementarias

- TC-Craneal basal y angioTC de troncos supraortícos. ASPECTS 10. Se identifica trombo suboclusivo en segmento M1 distal – M2 proximal de ACM izquierda.
- TC-Toraco-abdominal. Catéter venoso femoral derecho con extremo distal en aurícula izquierda atravesando el septo interauricular.
- RM Cerebral. Múltiples lesiones hiperintensas corticosubcorticales cerebrales bilaterales en secuencias T2/FLAIR con restricción a la difusión y efecto de masa sobre los surcos adyacentes.
- Ecocardiograma transesofágico. Catéter Sheldon que entra por VCI atravesando su extremo la fosa oval para situarse en aurícula izquierda. Existe material añadido a punta de catéter.



Figura 1. Imágenes de trombosis del dispositivo y paso a través de septo interauricular. A) Corte sagital de TC-toracoadominal. Punta de catéter venoso central atravesando el septo interauricular. B) y C) Ecocardiograma transesofágico. Catéter venoso femoral derecho con extremo distal en aurícula izquierda atravesando el septo interauricular e hiperecogenicidad sugerente de trombosis del dispositivo (flecha).

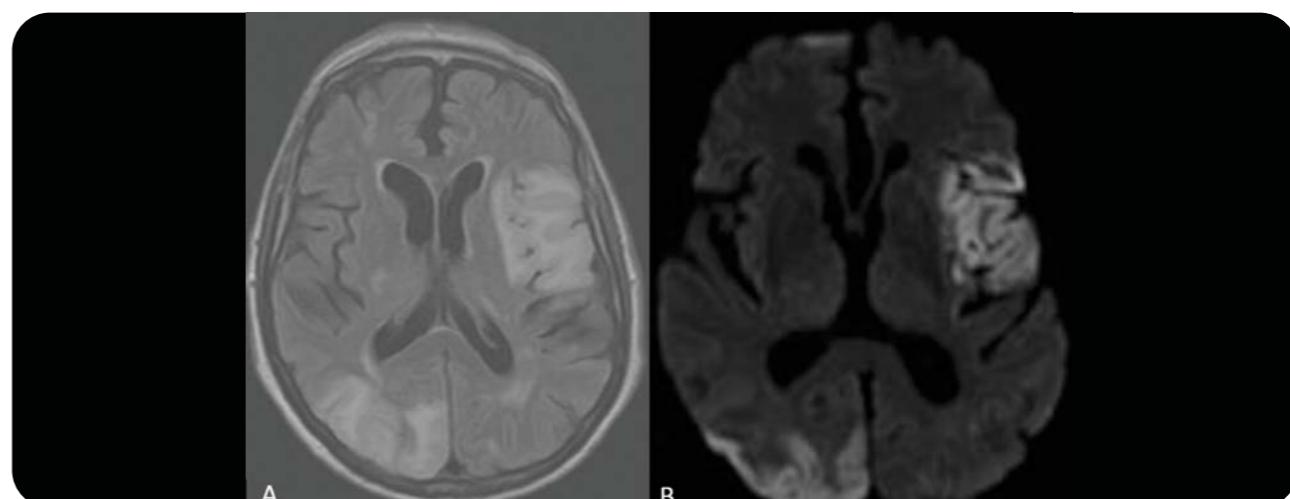


Figura 2. Cortes axiales de RM cerebral. A) Secuencia T2-FLAIR con hiperintensidades de señal corticosubcorticales bilaterales en región fronto-insular, parietal y occipital izquierdas y en región occipito-parietal derechas. B) Secuencia de difusión con restricción al agua libre sugerentes de infartos cerebrales agudos.

Diagnóstico

Infartos agudos multiterritoriales de origen cardioembólico en relación con trombosis de material intracardíaco. Migración de punta de catéter de hemodiálisis de aurícula derecha hasta aurícula izquierda a través de fosa oval.

Evolución

Tras ser valorado por neurología de guardia, se objetiva síndrome hemisférico izquierdo y se activa código ictus intrahospitalario. En Angio TC se aprecia oclusión arterial del segmento M1 distal de ACM izquierda. Dado que el paciente no es candidato a fibrinolisis (antecedente de hemorragia intracraneal) es trasladado a hospital de referencia donde se realiza trombectomía mecánica, con resultado TICI-3.

Al realizarse gasometría a través CVC, se aprecian datos compatibles con un origen arterial de la muestra, por lo que se realiza angioTC de arterias pulmonares en busca de una fistula derecha-izquierda. Se objetiva la punta del dispo-

sitivo en aurícula izquierda, con paso a través de la fosa oval y con trombosis del extremo distal. Tras valoración multidisciplinar con los servicios de cardiología, cirugía cardíaca, neurología y nefrología, se decide anticoagulación con heparina de bajo peso molecular (HBPM) para favorecer la disolución del trombo intracardíaco. A pesar de recanalización completa con trombectomía mecánica, al alta persiste con alteración del lenguaje (NIHSS 5).

DISCUSIÓN

Los CVCs y otros dispositivos intracardiacos suponen un origen potencial para la formación de trombos que pueden ser una fuente de embolias. Algunos trabajos identifican mediante ecocardiografía la presencia de pequeños trombos móviles adheridos a las paredes de la aurícula derecha en pacientes portadores de estos dispositivos³. La trombogenicidad del material, el grosor del catéter y la posición de la punta, influyen en el riesgo de trombosis, siendo mayor en pacientes con comorbilidades que predisponen a estados de hipercoagulabilidad (cáncer activo, enfermedad renal crónica, infección intercurrente, etc.)⁴. Diversos autores recomiendan situar la punta del catéter en la unión atrioventricular o en el interior de la aurícula derecha, ya que una colocación periférica favorece la trombosis del dispositivo⁴. Aunque los datos son limitados, Simone y colaboradores, describen en un estudio retrospectivo una mayor frecuencia de ictus isquémico de etiología cardioembólica en portadores de dispositivos intracardiacos y foramen oval permeable⁵.

En nuestro paciente se realizó valoración de shunt derecha-izquierda mediante estudio neurosonológico transcraneal tras primer evento isquémico, siendo negativo en situación basal y tras maniobra de Valsalva. La migración del catéter venoso central hacia la aurícula izquierda con extremo distal libre, así como el estado protrombótico del paciente, favorecieron la trombosis del dispositivo y la aparición de embolias hacia la circulación sistémica.

Nuestro caso pone de manifiesto la necesidad de realizar un estudio cardiológico y pulmonar detallado en pacientes portadores de CVC, para descartar la presencia de shunt derecha-izquierda y la trombosis del dispositivo como fuente de embolia paradójica. Estos estudios, presentan especial relevancia en pacientes con estados protrombóticos y ictus isquémicos de repetición.

CONCLUSIÓN

Los infartos cerebrales de etiología indeterminada son un reto diagnóstico en la práctica clínica del neurólogo. La comunicación derecha-izquierda es una causa potencial de ictus isquémico de perfil embólico, que podría estar infradiagnosticada. Presentamos el caso de un paciente con ictus isquémicos de repetición en el contexto de un shunt derecha-izquierda iatrogénico con trombosis de dispositivo situado en la aurícula izquierda. Es importante tener presente el potencial riesgo de embolismo paradójico en pacientes portadores de CVCs y la importancia de realizar un estudio etiológico exhaustivo.

Bibliografía seleccionada

1. S. Windecker, S. Stortecky, B. Meier, Paradoxical embolism, *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 64 Elsevier, USA, 2014, pp. 403–415
2. Pollicastro LJ, Koci K. Iatrogenic Paradoxical Stroke in a Patient With Catheter-Associated Thrombosis and Systemic-to-Pulmonary Venous Shunt. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2018 Nov 15;6:2324709618813175. doi: 10.1177/2324709618813175. PMID: 30480004; PMCID: PMC6243407.
3. Petrea RE, Koyfman F, Pikula A, Romero JR, Viereck J, Babikian VL, Kase CS, Nguyen TN. Acute stroke, catheter related venous thrombosis, and paradoxical cerebral embolism: report of two cases. *J Neuroimaging.* 2013 Jan;23(1):111-4. doi: 10.1111/j.1552-6569.2010.00568.x. Epub 2011 Jan 31. PMID: 21281383.
4. Di Stefano V, Di Fulvio M, Di Liberato L, Onofri M, De Angelis MV. Paradoxical embolism through a patent foramen ovale from central venous catheter thrombosis: A potential cause of stroke. *J Neurol Sci.* 2020 Jul 15;414:116820. doi: 10.1016/j.jns.2020.116820. Epub 2020 Apr 4. PMID: 32276106.
5. DeSimone CV, Friedman PA, Noheria A, Patel NA, DeSimone DC, Bdeir S, Aakre CA, Vaidya VR, Slusher JP, Hodge DO, Ackerman MJ, Rabinstein AA, Asirvatham SJ. Stroke or transient ischemic attack in patients with transvenous pacemaker or defibrillator and echocardiographically detected patent foramen ovale. *Circulation.* 2013 Sep 24;128(13):1433-41. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003540. Epub 2013 Aug 14. PMID: 23946264.



INTRODUCCIÓN

HEMORRAGIA CEREBRAL Y EDEMA AGUDO DE PULMÓN: CUANDO EL DIAGNÓSTICO ETIOLOGICO MARCA LA DIFERENCIA

Autor Principal: **Javier A. Membrilla.**

Supervisor: **Ricardo Rigual.**

Hospital Universitario La Paz, Madrid.

El diagnóstico etiológico de la hemorragia cerebral incluye enfermedades sistémicas que serían subsidiarias de tratamiento específico. A continuación, presentamos el caso de un paciente con hemorragia cerebral de etiología infrecuente y ofrecemos una discusión de los mecanismos fisiopatológicos que han podido provocarlo.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Presentamos el caso de un varón de 57 años, sin antecedentes personales ni familiares de interés, que presentó durante la realización de ejercicio físico (carrera en la vía pública) y de forma brusca una cefalea holocraneal, que puntuó 10/10 en la Escala Visual Analógica de dolor, alcanzando el acme en menos de cinco segundos y con resolución progresiva a lo largo de unas dos horas. No había presentado episodios similares previamente. Niega consumo de tóxicos y fármacos.

Exploración

Durante su valoración en Urgencias, el paciente presentaba mal estado general, diaforesis y rubor facial. Asociaba hipertensión arterial importante (228/142 mmHg), con 98 latidos por minuto y taquipnea (22 respiraciones por minuto). Se encontraba alerta, no presentaba rigidez de nuca ni focalidad neurológica. El fondo de ojo no tenía alteraciones.

Pruebas complementarias

Se realizó un TC basal urgente, que demostró la presencia de un hematoma cerebral localizado en el núcleo lenticular izquierdo, asociando hemorragia subaracnoidea (Fisher I, Hunt y Hess 2) en surcos de la convexidad frontal izquierda (**Figuras 1 y 2**). Se realizó un AngioTC cerebral que no demostró malformaciones aneurismáticas, imágenes de vasoconstricción ni otros hallazgos. El análisis urgente de laboratorio de sangre y orina fue anodino, incluyendo el estudio de tóxicos.

Se decidió ingreso en UCI para vigilancia. En el primer día de su ingreso, el paciente presentó un episodio de insuficiencia respiratoria aguda, con el hallazgo en radiografía de tórax de edema agudo de pulmón, elevación del segmento ST en derivaciones izquierdas del ECG y elevación de troponina I en plasma hasta 12.000 ng/L. Con ecocardiograma urgente se puso en manifiesto un área de aquiescia anterolateral y posterior, con fracción de eyección ventricular izquierda reducida.

Dos días después del debut de la cefalea, se realizó una resonancia magnética craneal y AngioRM de arterias cerebrales con la sospecha clínica de un síndrome de vasoconstricción arterial reversible (SVCR),

visualizándose el hematoma cerebral y la hemorragia subaracnoidea en evolución, sin imágenes de microsangrados ni signos de vasoconstricción cerebral. Para estudio del síndrome coronario agudo se realizó un TC torácico con protocolo de estudio de arterias coronarias (las cuales no presentaban alteraciones), descubriendo de forma incidental una masa en mediastino posterior (**Figura 3**). Se halló elevación de normetanefrina en suero del paciente (756 pg/mL), así como en orina de 24 horas (1045.78 µg/24h).

Diagnóstico

Se trata de un caso de hemorragia parenquimatosa y hemorragia subaracnoidea de la convexidad en contexto de una descarga catecolaminérgica provocada por ejercicio físico en paciente con un paraganglioma productor de catecolaminas, asociando un primer episodio de insuficiencia cardiaca por una probable miocardiopatía de estrés. El mecanismo a través del cual la descarga catecolaminérgica habría provocado la hemorragia intracraneal podría ser un SVCR.



Figura 1. TC basal que muestra la imagen del hematoma lenticular izquierdo.

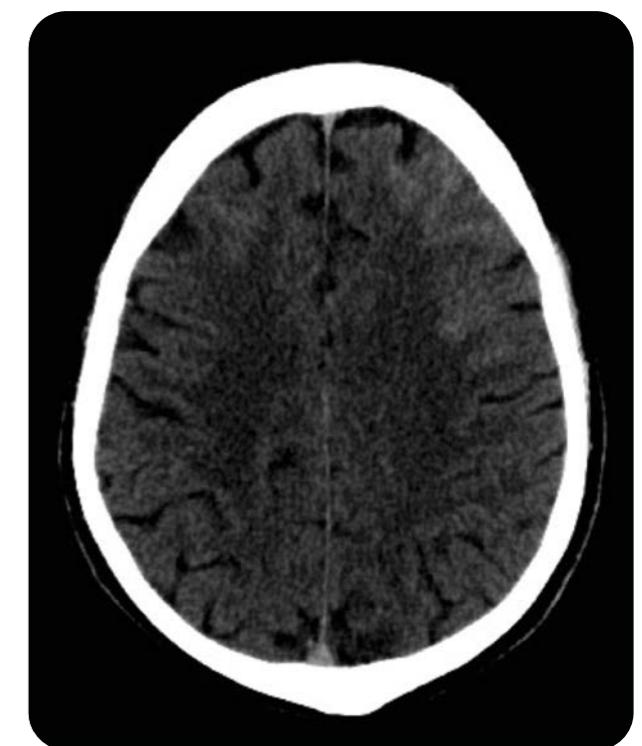


Figura 2. TC basal en el que se observa hemorragia subaracnoidea en surcos frontales izquierdos (Fisher I, Hunt y Hess 2).

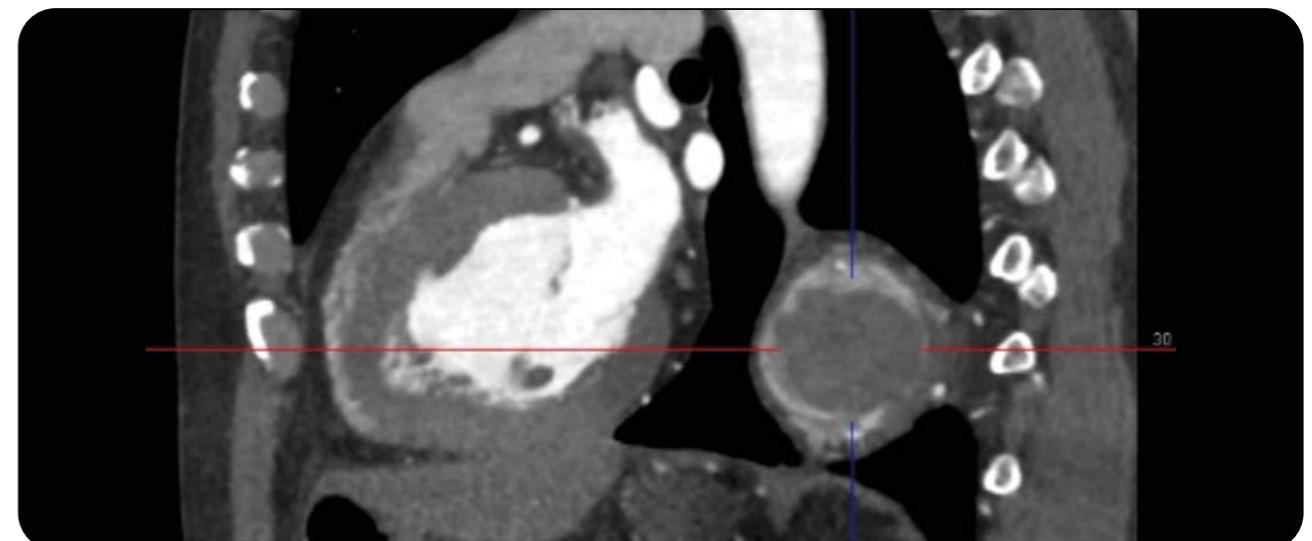


Figura 3. TC torácico (plano sagital) que muestra masa localizada en mediastino posterior.

DISCUSIÓN

Evolución

El paciente fue tratado con una pauta descendente de 21 días de nimodipino. No presentó nuevos episodios de cefalea en trueno ni otras complicaciones neurológicas. Se programó un nuevo ingreso para realización de bloqueo alfa-adrenérgico, embolización del paraganglioma y resección del mismo. Un nuevo ecocardiograma realizado a los tres meses demostró la resolución del área de aquinesia y normalización de la fracción de eyeción, confirmando el diagnóstico de miocardiopatía de estrés. En el seguimiento en consultas a los seis meses del evento, se encontraba asintomático.

Los paragangliomas son tumores infrecuentes de estirpe neuroendocrina. Proceden de las células cromafines que se encuentran en los ganglios de la cadena simpática paravertebral, cuya función es secretar noradrenalina. Son histológicamente idénticos al feocromocitoma, diferenciándose únicamente en la localización (el feocromocitoma es intraadrenal y el paraganglioma, extraadrenal). La clínica puede estar en relación con complicaciones compresivas o con secreción de catecolaminas. La triada clásica de la descarga catecolamérgica es la de crisis hipertensiva asociada a cefalea y sudoración profusa. Asimismo, pueden aparecer palpitaciones, temblor, disnea, hipertermia y otros síntomas. Los precipitantes más frecuentes de la secreción catecolaminérgica son el ejercicio físico, ansiedad, cambios posturales y maniobras de Valsalva. Ante una sospecha clínica, la elevación de catecolaminas o metanefrinas fraccionadas en orina o en plasma, indica la necesidad de realizar pruebas de imagen y/o de medicina nuclear para la localización del tumor. Su tratamiento es quirúrgico¹.

Presentamos el caso de un paciente con paraganglioma que debuta con una hemorragia cerebral, una complicación infrecuente de los mismos. La presentación clínica en forma de cefalea en trueno y la asociación del hematoma intraparenquimatoso con hemorragia subaracnoidea de la convexidad nos hizo sospechar de un síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR) como el mecanismo de aparición de estas complicaciones hemorrágicas. El SVCR es un síndrome clínico-radiológico que cursa con cefalea en trueno aislada o de repetición (pudiendo aparecer también crisis epilépticas y/o focalidad neurológica) asociada a una constrictión multifocal de las arterias intracraneales, apareciendo ante un factor desencadenante (ejercicio físico, actividad sexual, maniobras de Valsalva...) en presencia de factores facilitadores (purperio, drogas vasoactivas, tumores secretores de catecolaminas...) y que se resuelve antes de tres meses. La asociación del SVCR con la miocardiopatía de estrés ha sido descrita previamente, planteándose la hipótesis de un mecanismo fisiopatológico común de disfunción en el control del tono arterial provocada por una respuesta inadecuada del sistema nervioso autónomo a los precipitantes antes descritos. La neuroimagen del SVCR puede demostrar alteraciones del parénquima cerebral en un 12-81% (edema vasogénico reversible, hemorragia subaracnoidea, hemorragia intraparenquimatoso o infarto cerebral). Para su diagnóstico, debe demostrarse la vasoconstricción multifocal, ya sea por doppler transcraneal, angioTC, angioRMN o angiografía por sustacción digital, y su posterior resolución en un plazo inferior a tres meses². En nuestro paciente no encontramos vasoconstricción en las pruebas de neuroimagen con secuencias arteriales, a pesar de la alta sospecha clínica. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en ocasiones no se llega a demostrar radiológicamente la vasoconstricción y la neuroimagen vascular puede ser normal inicial-

mente (debido a la presencia únicamente de estenosis distales) siendo a los 16.3 ± 9.4 días desde el debut de la cefalea cuando la angioRMN ofrece la máxima rentabilidad³. Ante la sospecha de tumor secretor de catecolaminas se decidió no realizar arteriografía por la posibilidad de precipitar una nueva descarga adrenérgica durante el procedimiento. Basándose en estudios prospectivos, frecuentemente se usa nimodipino como tratamiento farmacológico para el SVCR. Éste disminuye la recurrencia de nuevos episodios de cefalea en trueno, pero no ha demostrado modificar la evolución de la enfermedad².

Bibliografía seleccionada

1. Neumann HPH, Young WF, Eng C. Pheochromocytoma and Paraganglioma. Longo DL, editor. N Engl J Med. 2019 Aug 8;381(6):552–65.
2. Ducros A, Wolff V. The Typical Thunderclap Headache of Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome and its Various Triggers. Headache. 2016 Apr;56(4):657–73.
3. Chen S-P, Fuh J-L, Wang S-J, Chang F-C, Lin J-F, Fang Y-C, et al. Magnetic resonance angiography in reversible cerebral vasoconstriction syndromes. Ann Neurol. 2009;NA-NA.



CONCLUSIÓN

El parangangioma es una enfermedad infrecuente pero grave que puede debutar tanto con hemorragia cerebral como con edema agudo de pulmón. La descarga catecolaminérgica puede producir un SVCR, difícil de diagnosticar en técnicas de imagen vascular no invasivas y que no llegó a demostrarse en nuestro paciente. Es fundamental mantener un elevado índice de sospecha para llegar al diagnóstico etiológico de las complicaciones neurológicas de los tumores productores de catecolaminas.

INTRODUCCIÓN

EMBOLISMO AÉREO CEREBRAL: UNA CAUSA INFRECUENTE DE ICTUS

Autores: Michael A. Palacios Mendoza;
Andreu Massot Tarrús.

Servicio de Neurología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

El embolismo aéreo cerebral es una entidad usualmente iatrogénica, en la que la irrupción de burbujas de aire en la circulación cerebral produce isquemia¹. Su incidencia aproximada es de 2,65 casos/100000 hospitalizaciones y, a pesar de ser una patología infrecuente, es importante reconocerla porque puede conllevar una mortalidad de hasta el 21% y una tasa de discapacidad, al menos leve, del 75%^{1,2}. A continuación, presentamos el caso de un paciente con embolismos aéreos cerebrales múltiples en ausencia de shunt derecha-izquierda y buena evolución clínica.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Antecedentes personales

- Carcinoma supraglótico tratado con laringectomía y vaciamiento ganglionar. Portador de traqueostomía.
 - Metástasis pulmonares tratadas mediante lobectomía basal derecha y bullectomía de lóbulo superior derecho por videotoracoscopia. Postoperatorio tórpido con varios episodios de neumonía bilateral.
- Úlcera gástrica tratada con cirugía. Portador de gastrostomía endoscópica percutánea.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Tuberculosis pulmonar (1988).
- **Vida basal:** Paciente institucionalizado y dependiente para actividades básicas de la vida diaria. Puntuación previa en Escala de Rankin modificada: 4.

Enfermedad actual

Varón de 71 años, portador de catéter venoso central de inserción periférica, quien se encontraba ingresado en planta de Hospitalización de Neumología por neumonía en base pulmonar derecha, presenta episodio de disnea y desaturación (SatO₂ desciende hasta 88%) con aumento de secreciones por traqueostomía, que remonta tras aspiración de las mismas. Posteriormente, presenta deterioro brusco del nivel de conciencia, por lo que se solicita valoración por Neurología.

Exploración física

A la inspección general se evidencia palidez cutánea, diaforesis y signos de hipoperfusión. Al examen neurológico destacaba bajo nivel de conciencia, sin apertura palpebral o emisión de lenguaje ante estímulos verbales o dolorosos, desviación óculo-cefálica a la derecha, pupilas isocóricas con reflejo fotomotor conservado, reflejo corneal presente bilateral, plejía de miembro superior izquierdo con

movilización espontánea y simétrica del resto de extremidades y respuesta cutáneo-plantar extensora bilateral.

Pruebas complementarias

- **Analítica de sangre:** Leucocitosis con neutrofilia y elevación de reactantes de fase aguda. Acidosis metabólica con hiperlactacidemia e hipertotassemia (6,5 mmol/l).
- **TC craneal:** Múltiples imágenes marcadamente hipodensas localizadas en giros de la convexidad frontal y parietal bilateral, centros semiovales y corona radiada, de predominio derecho, que sugieren embolia gaseosa. Hipodensidad y pérdida de diferenciación cortico-subcortical del giro precentral de ambos lados, especialmente el derecho, como datos de isquemia precoz (**Figura 1**).
- **Angio-TC de troncos supraaórticos y polígono de Willis:** No se observa oclusión de vaso mayor. Burbujas de gas en mediastino anterior, región supraclavicular derecha, vena cerebral interna derecha y en ambos senos cavernosos (**Figura 2**).
- **TC craneal (tras 48 horas):** Datos de isquemia establecida en giro precentral y giro frontal medio derechos. Lavado de los embolismos gaseosos previos.
- **Angio-TC pulmonar:** No se evidencian malformaciones arterio-venosas intrapulmonares o datos sugestivos de shunt intrapulmonar.

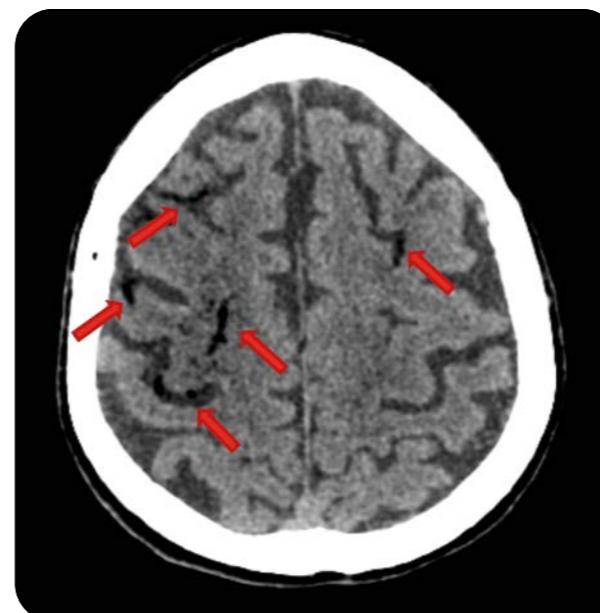


Figura 1. TC craneal simple que muestra múltiples imágenes hipodensas sugestivas de embolia gaseosa.

- **Test de burbujas mediante Doppler transcranial:** Negativo.
- **Ecocardiograma transtorácico:** No evidencia de defectos septales.

Diagnóstico

Infartos frontales (giro precentral y giro frontal medio) derechos de causa inhabitual por embolismos aéreos múltiples.

Evolución

Dada la vida basal previa del paciente se decidió manejo conservador. Además, presentó de forma simultánea, un síndrome coronario agudo que también fue manejado de forma expectante. Desde el punto de vista neurológico, evolucionó favorablemente. A las 72 horas, se encontraba consciente y obedeciendo órdenes, aunque persistía lenguaje hipofluente con hipofonía marcada (esta última era previa desde realización de traqueostomía) y plejía de miembro superior izquierdo, sin otros déficits focales.

DISCUSIÓN

El embolismo aéreo cerebral es una patología infrecuente en la que los émbolos de aire hacen de "cuerpo extraño", bloqueando el flujo de sangre cerebral y desencadenando una reacción inflamatoria local, lo que lleva a isquemia en el parénquima correspondiente a dicho territorio vascular^{1,2}. La llegada de los émbolos aéreos a la circulación cerebral se puede dar mediante tres



Figura 2. Angio-TC de troncos supraaórticos y polígono de Willis que evidencia burbujas de gas en ambos senos cavernosos.

vías. La primera es directamente al sistema arterial por manipulación de vías arteriales. Las otras dos inician con la entrada de aire al sistema venoso. En una de ellas, el paso al sistema arterial es por embolismo paradójico por una comunicación derecha-izquierda; y, en la otra, mediante flujo retrógrado^{1,3}.

Las manifestaciones neurológicas dependerán del territorio afectado y suelen presentarse de forma aguda en relación temporal con un procedimiento de riesgo como: manipulación de vías venosas/arteriales, cirugías supradiafragmáticas, procedimientos endoscópicos, entre otros. Adicionalmente, la clínica neurológica suele coincidir con afectación multiorgánica, sobre todo en corazón y pulmón. En el presente caso se postuló el catéter venoso central de inserción periférica como probable puerta de entrada. Además, se documentó un síndrome coronario agudo coincidiendo con la clínica neurológica, que podría atribuirse a embolismos aéreos a nivel cardiaco.

El diagnóstico se basa en demostrar la presencia de aire en la vasculatura cerebral en TC o RM cerebral; sin embargo, las burbujas de aire suelen ser depuradas rápidamente y pueden no ser visualizadas en la prueba de imagen en caso de retrasarse^{1,2}. Además, es fundamental descartar la presencia de shunt derecha-izquierda a nivel pulmonar o cardiaco^{1,3}. En nuestro caso, el angio-TC pulmonar, ecocardiograma y Doppler transcraneal con test de burbujas fueron negativos, por lo que se sospecha que el mecanismo de paso de burbujas de aire a nivel intrapulmonar, por shunt no detectado en imagen o filtrado ineficaz del aire, o por flujo retrógrado desde el sistema venoso.

Debido a los antecedentes y vida basal de nuestro paciente se decidió manejarlo de forma conservadora tras confirmarse el diagnóstico. Aunque no existe un tratamiento específico y eficaz, se recomiendan ciertas medidas de terapéuticas como la identificación y corrección de la puerta de entrada de aire, colocar al paciente en posición de Trendelenburg o decúbito lateral izquierdo, la suplementación con oxígeno a alto flujo y el uso de cámara hiperbárica⁴. También son de importancia las medidas preventivas como evitar la manipulación de las vías periférica durante la inspiración profunda, con el paciente en sedestación o durante el Valsalva⁴.

CONCLUSIÓN

El embolismo aéreo cerebral es una causa infrecuente de ictus con alta morbi-mortalidad. Es importante sospecharla ante déficit neurológico agudo en relación temporal con un procedimiento de riesgo, ya que el diagnóstico y tratamiento precoces pueden mejorar el pronóstico de esta patología.

Bibliografía seleccionada

- Guillard E., Nancy B., Floch H., Henckes A. et al. Intracerebral hemorrhage related to systemic gas embolism during hysteroscopy. UHM. 2010; 37(2):89-93.
- Eum D., Lee S., Kim H., Jung M., et al. Cerebral air embolism following the removal of a central venous catheter in the absence of intracardiac right-to-left shunting. Medicine. 2015; 94(13):e630.
- Pellisé A., Usatrell X., Ruiz V., Guedea A. Retrograde venous cerebral air embolism as a cause of stroke. Neurología. 2012; 27(2):119-124.
- Murphy R., Donellan J. A high-pressure solution for a high-pressure situation: Management of cerebral air embolism with hyperbaric oxygen therapy. Cureus. 2019; 11(9):e5559.



INTRODUCCIÓN

CIERRE PERCUTÁNEO DE FORAMEN OVAL PERMEABLE EN ICTUS ISQUÉMICO: UNA COMPLICACIÓN INESPERADA

Autor principal: **Fernando Rodríguez Jorge.**

Coautora: **Belén Baena Álvarez.**

Supervisor: **Antonio Cruz Culebras.**

Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

El ictus isquémico es una de las enfermedades más prevalentes de la actualidad, siendo la primera causa de muerte en mujeres y la primera causa de discapacidad permanente en adultos. No obstante, la aparición de Unidades de Ictus y los tratamientos de reperfusión (fibrinolisis intravenosa y trombectomía mecánica), han cambiado radicalmente el pronóstico de la enfermedad.

Según las series, en un 30% de pacientes no logra encontrarse una causa evidente pese a un estudio completo (ictus criptogénico), lo que supone un reto diagnóstico para el neurólogo. El foramen oval permeable (FOP), es una comunicación interauricular que puede llegar a encontrarse hasta en un 25% de la población sana, aunque su prevalencia puede aumentar de forma significativa hasta un 40% en pacientes menores de 55 años con ictus isquémico. El cierre percutáneo del FOP es un procedimiento que ha demostrado eficacia en prevención secundaria, sobre todo en aquellos pacientes con shunt masivo y aneurisma del septo interauricular¹. En términos de seguridad, las principales complicaciones ocurren sobre todo en los primeros meses tras la realización del procedimiento, siendo las más frecuentes la fibrilación auricular de novo y el tromboembolismo pulmonar (TEP), siendo más raras, aunque potencialmente graves las complicaciones asociadas al dispositivo².

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Mujer de 63 años con antecedentes de DM tipo 2, DL, hipotiroidismo y AIT de origen criptogénico en 2013, con FOP con aneurisma de septo, tratada mediante cierre percutáneo, en tratamiento con clopidogrel, atorvastatina, metformina y levotiroxina.

Acudió a nuestro servicio de Urgencias por cuadro de inicio brusco de disartria y hemiparesia izquierda de 2 horas de evolución, que había ido mejorando progresivamente, sin otra sintomatología asociada.

Se había realizado cirugía con colocación de prótesis en rodilla derecha 5 días antes del ingreso en nuestro centro.

Exploración Física

Constantes: TA: 132/53 mmHg; FC: 93 lpm; SaO₂: 97 % basal, eufneica, afebril.

En exploración neurológica puntuaba un NIHSS de 3 puntos a expensas de hemiparesia izquierda facio-braquial leve y disartria leve.

Pruebas Complementarias

- **TC craneal multimodal:** ASPECTS 10/10, hipoperfusión frontal derecha (territorio ACM derecha) con volumen y flujo conservados, sin trombo oclusivo en angioTC.
- **Analítica de ingreso:** anemia microcítica (Hb 9.8), anticuerpos antifosfolípidos (AAF) positivos (antiGPI2 y anticardiolipina). Resto de estudio incluyendo ANAs, proteínoograma, serologías y resto de estudio de trombofilias negativo.
- **Doppler transcraneal con test de burbujas:** shunt masivo D-I (patrón cortina).
- **Ecocardiograma transesofágico (ETE):** foramen oval permeable, con septo interauricular móvil con paso de burbujas de aurícula derecha a aurícula izquierda en los primeros tres latidos en condiciones basales. Sin evidencia de dispositivo de cierre de FOP localizado en ninguna de las proyecciones.
- **AngioTC torácico:** TEP agudo subsegmentario en pirámide basal derecha.
- **1º AngioTC abdomino-pélvico:** se objetiva dispositivo de cierre percutáneo (**Figura 2**) a nivel de aorta abdominal adyacente a salida de arterias renales, programándose para extracción endovascular (cateterismo vía femoral izquierda), que resultó infructuosa. Se había realizado también angioTC torácico, que objetivó TEP agudo subsegmentario en pirámide basal derecha como hallazgo casual, sin repercusión clínica ni hemo-
- **2º AngioTC abdomino-pélvico:** infartos de origen embólico, esplénicos, renal izquierdo y de ambas glándulas suprarrenales.

Diagnóstico

- Ictus isquémico hemisférico derecho por probable embolismo paradójico en el contexto de cirugía de prótesis de rodilla, asociado a TEP subsegmentario sin repercusión clínica ni hemodinámica y probable Síndrome Antifosfolípido Primario.
- Migración de dispositivo de cierre de FOP a aorta abdominal adyacente a arterias renales, sin datos de compromiso vascular.
- Infartos embólicos esplénico, renal izquierdo y suprarrenal bilateral.
- Trombopenia inducida por heparinas resuelta.

Evolución

Durante su estancia en Urgencias, la paciente presentó mejoría progresiva de su sintomatología neurológica hasta remitir por completo. Ingresó inicialmente en Unidad de Ictus, realizándose doppler transcraneal con test de burbujas y ecocardiograma transesofágico, que objetivaron presencia de FOP con shunt masivo D-I sin evidencia de dispositivo de cierre percutáneo. Se completó posteriormente el estudio con un angio TC abdominopélvico que mostró la migración de dispositivo de cierre percutáneo a aorta abdominal a nivel de la salida de las arterias renales, programándose para extracción endovascular (cateterismo vía femoral izquierda), que resultó infructuosa. Se había realizado también angioTC torácico, que objetivó TEP agudo subsegmentario en pirámide basal derecha como hallazgo casual, sin repercusión clínica ni hemo-

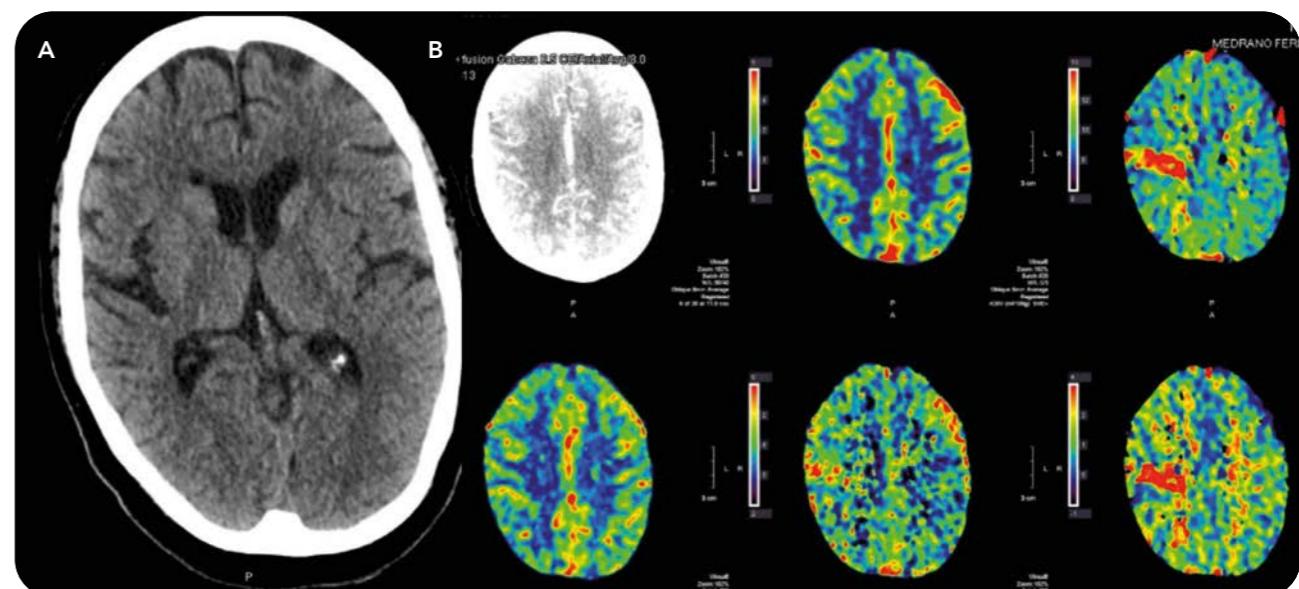


Figura 1. A) TC craneal simple, sin datos de isquemia aguda. ASPECTS 10/10. B) TC craneal perfusión, con hipoperfusión región frontal derecha sin repercusión en mapas de flujo ni volumen.

dinámica. Durante el ingreso se mantuvo inicialmente anticoagulada con enoxaparina a dosis terapéuticas, presentando como complicación trombopenia inducida por heparinas, iniciándose fondaparinux a dosis anticoagulantes.

En la analítica de ingreso se objetivó la positividad de AAF, hecho que se confirmó en una 2º determinación en consultas a los 6 meses, cumpliendo criterios de Síndrome Antifosfolípido Primario (SAF). Al alta, la paciente se encontraba en su situación basal, sin focalidad neurológica (NIHSS: 0, ERm 4 por necesidad de doble apoyo por cirugía de prótesis de rodilla) y se decidió cambiar el régimen de anticoagulación a acenocumarol.



Figura 2. AngioTC abdominopélvico, dispositivo amplatzer a nivel de aorta abdominal adyacente a salida de arterias renales.

DISCUSIÓN

La migración del dispositivo de cierre percutáneo es una complicación rara asociada al cierre percutáneo del FOP, con una incidencia aproximada del 0.4 al 1.1%, pudiendo ocurrir en fases precoces o tardías tras el procedimiento³. La principal causa de dicha complicación se debe a la discrepancia entre el tamaño del defecto interauricular y el del dispositivo³, que puede ocurrir como consecuencia de un error en la medida del diámetro del FOP, o por el crecimiento del defecto durante el procedimiento debido a la flexibilidad del tejido en el momento de la inserción del dispositivo. El diagnóstico se basa en la sospecha clínica, junto a la demostración de la ausencia del dispositivo en el ETE, recomendándose para su confirmación la realización de angioTC tóracoabdominopélvico. Las principales complicaciones asociadas a la migración del dispositivo que se han descrito en las series más largas incluyen hemólisis, estenosis de la arteria pulmonar y coartación de aorta con embolismos distales³. La indicación de extracción del dispositivo depende de la localización, el tiempo de evolución y la clínica asociada. Si la migración ha sido precoz, la extracción endovascular parece ser la opción menos invasiva, no obstante en las tardías, debido a la probable reendotelización sobre el dispositivo y el riesgo de daño de la pared vascular durante la intervención percutánea, la intervención quirúrgica puede estar indicada³. La no intervención puede ser una opción a tener en cuenta

dependiendo del riesgo quirúrgico y el asociado a la suspensión de la anticoagulación, fundamentalmente en aquellos con escaso compromiso clínico e imposibilidad para la extracción endovascular. En el caso de nuestra paciente, la imposibilidad de extracción del dispositivo por vía endovascular, así como la buena evolución clínica y la necesidad de un tratamiento anticoagulante crónico en prevención secundaria (SAF primario con embolismos sistémicos), se decidió seguir una actitud conservadora.

CONCLUSIONES

La utilización de dispositivos de cierre percutáneo en múltiples escenarios en los últimos años supone un aumento de incidencia de complicaciones raras, pero con consecuencias potencialmente graves, como la migración distal del dispositivo. La decisión terapéutica (quirúrgica, endovascular, expectante), depende del estado clínico de la paciente y los riesgos asociados, siendo fundamental individualizar la decisión según el caso.

Bibliografía seleccionada

1. Antonio Cruz Culebras, Rocío Vera. El cierre del Foramen Oval Permeable en pacientes con ictus isquémico de origen criptogénico: un camino de resultados negativos y positivos. JONNPR. 2018;3(7):531-541.
2. Abdelaziz, H. K., et al. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after cryptogenic stroke: A meta-analysis of randomized trials. Catheteriza-
- tion and Cardiovascular Interventions, 92(1), 176–186.doi:10.1002/ccd.27636
3. Da Silva et al. Complication after percutaneous treatment of inter-atrial communication: Amplatzer® device migration to the aortic bifurcation – a case report. J. vasc. bras. vol.14 no.3 Porto Alegre July/Sept. 2015



ICTUS DE ORIGEN CASI DESCONOCIDO

Autor Principal: Alberto Rodríguez López.

Coautor: Guillermo González Ortega.

Supervisora: Patricia Calleja Castaño.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

El abordaje de un ictus isquémico agudo con trombosis en otras regiones exige descartar causas embólicas o protrombóticas. Sin embargo, la existencia de una trombosis subclavia concomitante es un hallazgo muy orientador que, conjunto la existencia de un aneurisma local y una costilla cervical, puede llevar al diagnóstico de una etiología tan específica como infrecuente.

Anamnesis

Mujer de 29 años con fenómeno de Raynaud unilateral en mano derecha de tres años de evolución, sin otros antecedentes de interés. Se acuesta para dormir la siesta a las 16:00 horas y se despierta a las 20:00 horas con un síndrome hemisférico derecho completo con escala NIHSS de 20, objetivándose oclusión en tandem en arteria carótida interna y segmento M1 de arteria cerebral media derechas, por lo que se realiza trombectomía mecánica con recanalización exitosa y angioplastia con stent en arteria carótida interna derecha, tras lo que se mantiene asintomática con un NIHSS 0. Desde semanas antes la paciente refería parestesias y dolor en miembro superior derecho; tras el procedimiento presenta frialdad, paresia y ausencia de pulso en dicho miembro, hallándose una trombosis de la arteria subclavia derecha que se interviene mediante embolectomía transhumeral.

Exploración

Tendencia a la somnolencia, alertándose a la llamada (1 punto), responde correctamente a preguntas orales y comprende órdenes, sin otras alteraciones del lenguaje, disartria moderada (2 puntos). Hemianopsia homónima por amenaza izquierda (2 puntos), desviación oculocefálica hacia la derecha que no sobrepasa línea media (2 puntos), paresia facial completa del lado izquierdo (3 puntos). Paresia de ambas extremidades izquierdas que moviliza sobre plano (3+3 puntos). Anestesia al estímulo doloroso en extremidades izquierdas (2 puntos). Fenómenos de anosognosia y asomatognosia presentes (2 puntos). NIHSS total de 20 puntos.

Pruebas complementarias

- Neuroimagen urgente:** TC craneal sin hipodensidades que presenta un signo de la cuerda en segmento M1 derecho. En la angiografía para trombectomía mecánica se objetiva estenosis de alto grado en arteria carótida interna cervical derecha postbulbar y oclusión de segmento M1 de la arteria cerebral media derecha.

- AngioTC y arteriografía del arco aórtico (Figura 1):** oclusión en arteria subclavia derecha a 2-3 cm del origen de la misma, englobando el origen de la arteria vertebral y mamaria interna ipsilaterales.

- Neuroimagen en planta:** TC craneal y RMN craneal que muestran una lesión isquémica en territorio profundo de ACM derecha, sin otros hallazgos.

- Análisis de sangre:** bioquímica, hemograma, coagulación, serologías (incluyendo COVID-19), marcadores tumorales, autoinmunidad, crioglobulinas, espectro electroforético, anticuerpos antifosfolípidos y estudio de trombofilias sin resultados anormales. Así mismo, se realizó estudio de iones y proteínas en orina de 24 horas, con resultado normal.

- Estudio cardiológico:** holter y monitorización sin arritmias y ecocardiografía transtorácica y transesofágica que revela un pequeño foramen oval permeable con shunt derecha-izquierda y patrón en ducha tras valsala en test de microburbujas. Debido a este hallazgo, se realiza un doppler de miembros inferiores que descarta la presencia de trombosis venosa.

- Estudio neurovascular:** duplex, angioTC, angiRM, angiografía y PET-TC donde no se encuentran vasculopatías pero que muestran un aneurisma de la arteria subclavia en la salida del estrecho torácico, así como trombosis parcial intrastent en arteria carótida interna derecha.

- Despistaje tumoral:** ECO transvaginal y mamaria, radiografía de tórax y TC toracoabdominopélvico que evidencia costilla cervical derecha, infartos renales y lesión quística compatible con folículo hemorrágico ovárico derecho.

- ECO doppler de miembros superiores (Figura 2):** dada la presencia de una costilla cervical y un aneurisma de la arteria subclavia derecha, se completa el estudio con un ECO doppler en hiperabducción que evidencia compresión de la arteria subclavia derecha con interrupción del flujo en relación con síndrome del estrecho torácico, que justifica la trombosis progresiva de la arteria subclavia y el ictus por progresión de la misma.

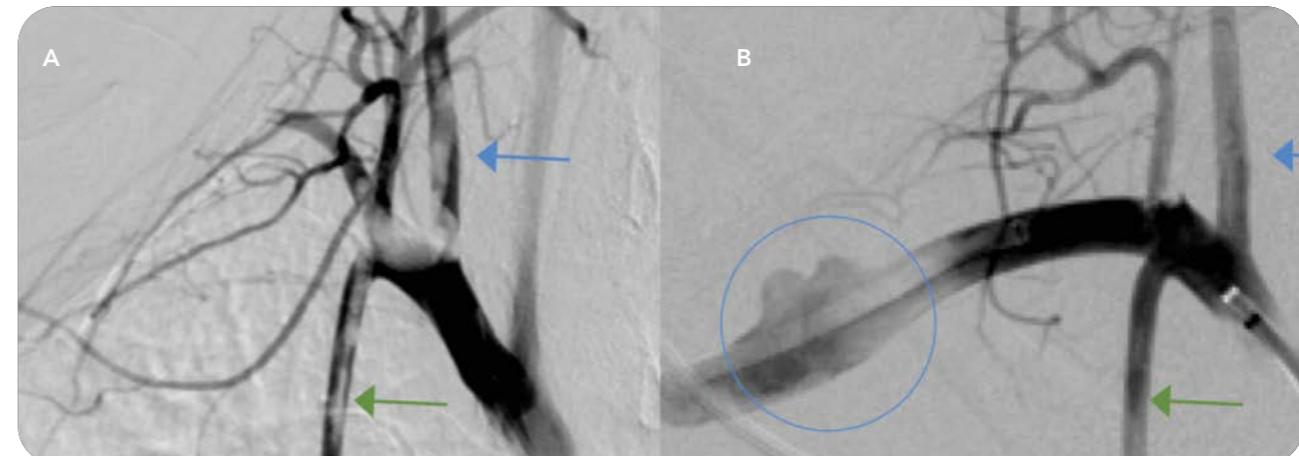


Figura 1. Arteriografía de arteria subclavia derecha. (A) Oclusión de arteria subclavia derecha con extensión a arteria vertebral (flecha azul) y mamaria interna (flecha verde). (B) Despues de la embolectomía, se observa aneurisma en la salida del espacio costoclavicular (círculo).

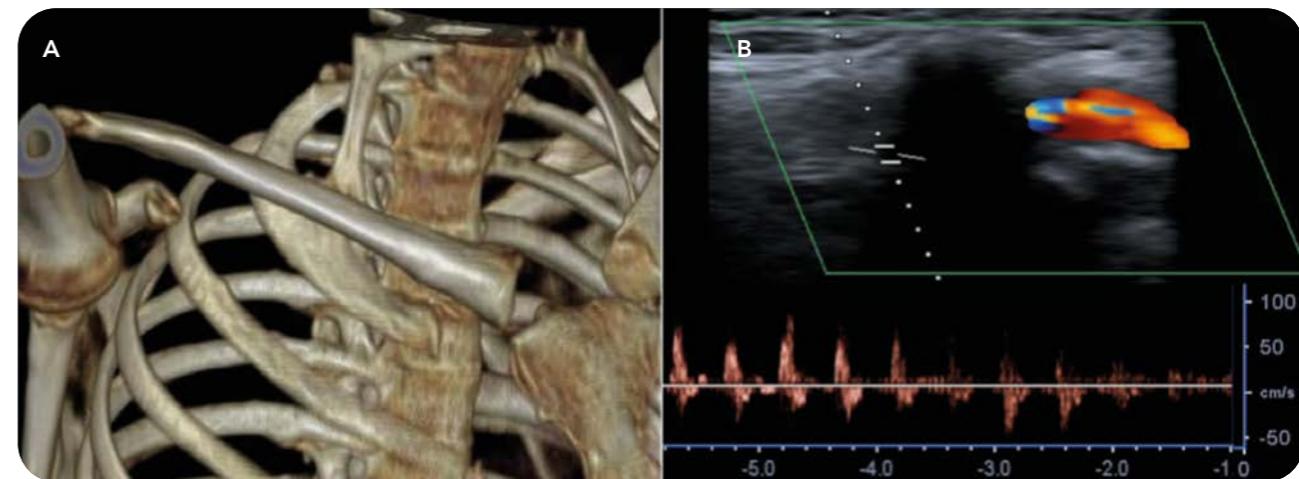


Figura 2. (A) TAC torácico, reconstrucción 3D: costilla cervical con un neo arco fusionado con la primera costilla derecha. (B) ECO doppler de arteria subclavia derecha: pérdida de flujo posterior al espacio costoclavicular (sombra acústica posterior) en relación con hiperabducción.

Diagnóstico

- Ictus isquémico con oclusión de arteria carótida interna derecha cervical en probable relación con progresión de trombosis subclavia derecha.
- Trombosis en subclavia derecha en relación con síndrome de estrecho torácico por costilla cervical con un neo arco fusionado con la primera costilla derecha.

Evolución

La paciente se mantiene asintomática y sin nuevos episodios de déficit neurológico posteriormente a la trombectomía mecánica. Con respecto al tratamiento se inicia doble antiagregación tras la colocación del stent y, ante la posterior trombosis intrastent, se añade además anticoagulación con enoxaparina. Durante el ingreso, presenta hemoperitoneo secundario a rotura de folículo hemorrágico, por lo que se suspende la anticoagulación y se realiza laparoscopia y anexectomía. Dado que se mantuvo sin nuevos episodios trombóticos y con resolución completa del trombo intrastent, se decidió realizar doble antiagregación un mes, manteniendo posteriormente sólo ácido acetilsalicílico. De acuerdo con el servicio de cirugía vascular, y asumiendo la costilla cervical como causa más probable de la trombosis subclavia, se realizó intervención quirúrgica de dicha costilla.

DISCUSIÓN

La isquemia arterial en los miembros superiores es inhabitual y suele ser ocasionada por aterosclerosis, mientras que la trombosis subclavia se relaciona con frecuencia con el síndrome del estrecho torácico. Este se produce por la compresión neurovascular que sucede entre la clavícula y la primera costilla, favorecida por alteraciones musculares u óseas. La mayoría manifiesta clínica neurógena en el miembro afecto, aunque una pequeña parte presenta afectación vascular entre la que se incluye un síndrome de Raynaud unilateral o síntomas de isquemia arterial como los que presentaba la paciente, siendo una causa rara de ictus isquémico.

Sin embargo, la causa más frecuente de ictus isquémico secundario agudo a trombosis subclavia es el síndrome del estrecho torácico por una costilla cervical, habiéndose constatado también en causas de origen traumático, aterotrombótico, disecciones y trombofilias, todas ellas descartadas en el caso descrito. En la mayoría se presenta como en esta paciente, siendo habitual en la tercera década de la vida en relación con ejercicios o tras el sueño (por hiperabducción del brazo). Así mismo, es más común en la arteria subclavia derecha distal con afectación de la arteria carótida, ya que tienen un origen común en el tronco braquiocefálico, mientras que las arterias vertebrales presentan menor calibre y mayor resistencia. La compresión arterial se acompaña de un aneurisma posterior, y ambos hechos favorecen la formación de un trombo que puede propagarse o bien embolizar distal o proximalmente, ya que en la diástole se puede observar un flujo retrógrado a dicho nivel, y que explicaría también en este caso los infartos renales observados en las pruebas de imagen.

CONCLUSIÓN

La combinación simultánea de trombosis de la arteria subclavia e ictus isquémico agudo es excepcional, debiéndose descartar la presencia de una costilla cervical, sobre todo en adultos jóvenes. Su diagnóstico precoz y tratamiento es fundamental para evitar recurrencias.

Bibliografía seleccionada

1. Meumann EM, Chuen J, Fitt G, Perchyonok Y, Pond F. Thromboembolic stroke associated with thoracic outlet syndrome. *J Clin Neurosci.* 2014 May;21(5):886-9.
2. Prior AL, Wilson LA, Gosling RG, Yates AK, Ross Russell RW. Retrograde cerebral embolism. *Lancet.* 1979 Nov 17;2(8151):1044-7.
3. Gooneratne IK, Gamage R, Gunaratne KS. Pearls & oy-sters: distal subclavian artery: a source of cerebral embolism. *Neurology.* 2009 Jul 14;73(2):e11-2.
4. Kuhn JE, Lebus V GF, Bible JE. Thoracic outlet syndrome. *J Am Acad Orthop Surg.* 2015 Apr;23(4):222-32.
5. Ochoa VM, Yeghiazarians Y. Subclavian artery stenosis: A review for the vascular medicine practitioner. *Vascular Medicine.* 2011;16(1):29-34.



CASO CLÍNICO: UNA TROMBECTOMÍA DIAGNÓSTICA

Autor principal: **Eduardo San Pedro Murillo.**

Coautor: **Alberto Rodríguez López.**

Supervisor: **Fernando Ostos Moliz.**

Servicio de Neurología, Hospital 12 Octubre, Madrid.

La trombectomía mecánica ha supuesto una revolución en el tratamiento del ictus isquémico, siendo actualmente el tratamiento de elección junto a la fibrinólisis intravenosa en los pacientes con ictus isquémico agudo con oclusión de gran vaso. Además de ser una herramienta terapéutica, el análisis del trombo arterial también puede ser importante en el estudio etiológico del ictus. Presentamos un caso ilustrativo al respecto.

Anamnesis

Se trata de una mujer de 63 años sin antecedentes médico-quirúrgicos de interés salvo una dislipemia en tratamiento higiénico-dietético.

La paciente es vista por última vez por su marido en su situación basal a las 16:30 y una hora más tarde es encontrada en el suelo con bajo nivel de conciencia y debilidad en extremidades izquierdas. No hay pérdida del control de esfínteres ni signos de traumatismo. Por este motivo avisan al Servicio de Urgencias extrahospitalario, quienes activan Código Ictus y trasladan a la paciente directamente a nuestro centro.

Exploración

Afebril. Tensión arterial 139/82mmHg, frecuencia cardiaca 76lpm. Eupneica en reposo sin O₂. La exploración física sistémica no demostró hallazgos patológicos.

La exploración neurológica muestra un síndrome hemisférico derecho denso con NIHSS 17 a expensas de: somnolencia¹, disartria leve¹, desviación oculocefálica hacia la derecha que no sobrepasa la línea media², hemiplegia facio-braquo-crural izquierda (3+4+4) y anestesia en hemicuerpo izquierdo².

Pruebas complementarias en urgencias

El electrocardiograma en urgencias no mostró alteraciones reseñables (ritmo sinusal a 76 lpm sin alteraciones en la repolarización). Se extrajo una analítica sanguínea en la que destaca una anemia normocítica normocrómica (Hb 11.5 mg/dL) y leve elevación de reactantes de fase aguda (leucocitosis 15.800/ μ L con neutrófilia 81%, proteína C reactiva 2.78mg/dL) con plaquetas y coagulación normales. Se realizó TC craneal urgente, sin datos de patología aguda intracraneal y un angi-TAC de troncos supraaórticos en el que se objetivó una oclusión de la arteria carótida interna supraclinoidea y de M1 derechas.

Evolución inicial

Teniendo en cuenta la ausencia de contraindicaciones conocidas, se administró fibrinólisis IV ajustada al peso y se realizó trombec-

tomía mecánica con técnica de aspiración. La recanalización fue radiológicamente exitosa (TICI IIb) pero clínicamente fútil, sin objetivarse mejoría neurológica.

En las primeras horas presentó de manera brusca nueva focalidad neurológica hemisférica izquierda consistente en disminución del nivel de conciencia, pupila derecha midriática hiporreactiva y hemiparesia derecha de predominio crural. Además continuaba con aumento de reactantes de fase aguda y febrícula leves pero persistentes sin foco infeccioso. En el TAC de control se objetivaron los siguientes hallazgos (Figura 1).

Estudio etiológico en la unidad de ictus

Se realizó un estudio etiológico amplio durante el ingreso. El estudio vascular mediante dúplex de troncos supraaórticos y transcraneal y el angi-TAC de troncos supraaórticos no mostraron ateromatosis significativa ni otras anomalías vasculares.

Desde un primer momento se hizo una búsqueda de fuente cardioembólica considerando la presencia de ictus en varios territorios neurovasculares y la elevación de reactantes de fase aguda. El ecocardiograma transesofágico (ETE) mostró una masa intraauricular sugestiva de neoplasia cardiaca no caracterizable mediante esta técnica (Figura 2 A). La situación neurológica de la paciente no permitía su colaboración para la

realización de una RM cardíaca que aportara más información de la lesión. Se completó el estudio con TC toracoabdominal que mostró datos de embolismos sistémicos (Figura 2 B) y en el que también se apreciaba una masa en aurícula izquierda (Figura 2 C). Por lo demás, los hemocultivos extraídos fueron negativos y ni en la monitorización en la Unidad de Ictus ni en el holter-ECG se evidenciaron arritmias embolígenas.

Por otra parte, ya desde el inicio el aspecto macroscópico del trombo extraído llamó la atención de sus médicos tratantes. Por ello, fue remitido para su análisis anatomo-patológico con diagnóstico de mixoma tipo I (Figura 3).

Diagnóstico

Mixoma tipo I con embolización a sistema nervioso central (ictus isquémicos en varios territorios neurovasculares) y a nivel sistémico.

Evolución

El mixoma fue extraído quirúrgicamente sin complicaciones, demorándose inicialmente la intervención hasta la reabsorción del hematoma intracraneal. Neurológicamente, a los tres meses del evento sólo se ha apreciado una mejoría discreta de su hemiparesia derecha (NIHSS 15, Escala de Rankin modificada 5).

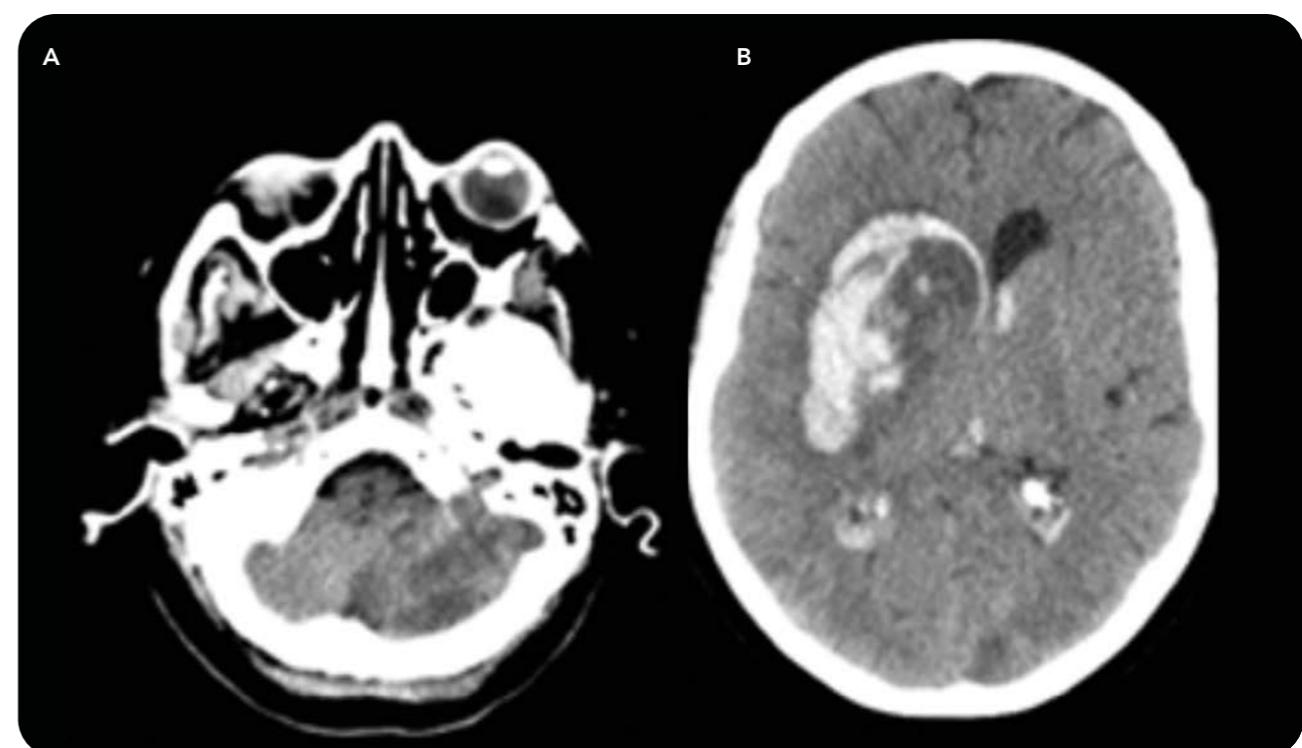


Figura 1. (A) Ictus isquémico en territorio de la PICA izquierda. (B) Ictus isquémicos en territorio de ACM derecha con transformación hemorrágica HP2 abierta a ventrículos (en conjunto condicinan un desplazamiento de la línea media) y parietal izquierdo.

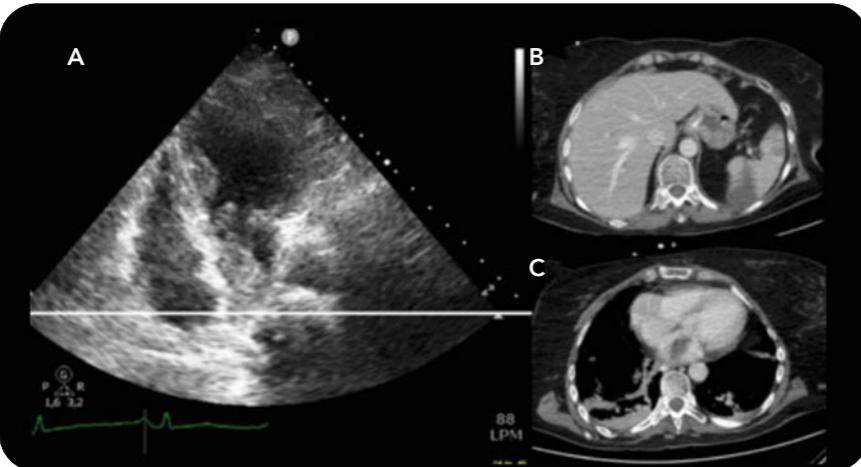


Figura 2. (A) Masa intraauricular izquierda 6x2 cm, hipermóvil, multioculada, no calcificada. (B) Evidencia de más infartos sistémicos (bazo). (C) Masa en la aurícula izquierda.

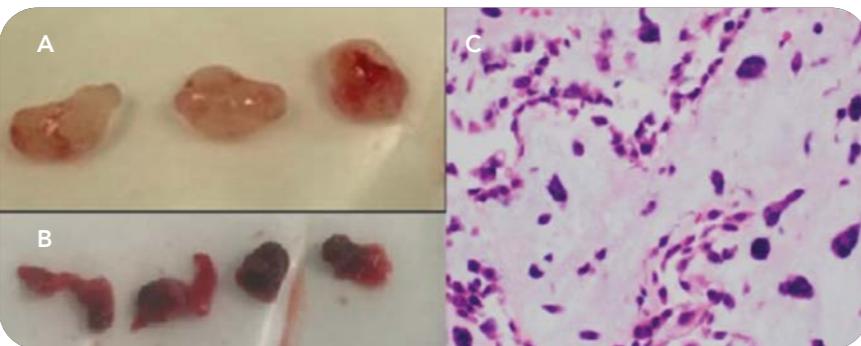


Figura 2. (A) Masa intraauricular izquierda 6x2 cm, hipermóvil, multioculada, no calcificada. (B) Evidencia de más infartos sistémicos (bazo). (C) Masa en la aurícula izquierda.

DISCUSIÓN

Los tumores cardíacos son una causa rara de ictus isquémico. La tríada clásica consiste en síntomas cardiológicos + neurológicos + sistémicos; sin embargo, los que debutan con ictus no presentan en ocasiones síntomas cardiológicos. La técnica diagnóstica de elección son el ETE y la RM cardíaca, además del estudio anatomo-patológico de la lesión. En general recomienda una extracción quirúrgica precoz, debiendo demorarse el procedimiento en función del riesgo de hemorragia intracranal.

CONCLUSIÓN

En casos seleccionados, el estudio anatomo-patológico de los trombos de pacientes con ictus isquémico puede suponer una herramienta diagnóstica añadida. En el presente caso fue clave para el diagnóstico y el manejo terapéutico posterior.

Bibliografía seleccionada

- Acampa M, Guideri F, Tassi R, D'Andrea P, Marotta G, Lo Giudice G, et al. Thrombolytic treatment of cardiac myxoma-induced ischemic stroke: a review. *Curr Drug Saf.* (2014) 9:83–8.
- Ekinci EI, Donnan GA. Neurological manifestations of cardiac myxoma: a review of the literature and report of cases. *Intern Med J.* (2004) 34:243–9.
- Stefanou, M. I., Rath, D., Stadler, V., Richter, H., Hennersdorf, F., Lausberg, H. F., Mengel, A. M. (2018). Cardiac myxoma and cerebrovascular events: A retrospective cohort study. *Frontiers in Neurology*, 9(OCT), 1–10.
- Aggarwal SK, Barik R, Sarma TC, Iyer VR, Sai V, Mishra J, et al. Clinical presentation and investigation findings in cardiac myxomas: new insights from the developing world. *Am Heart J.* (2007) 154:1102–7.



INTRODUCCIÓN

MIOCARDIOPATÍA NO COMPACTADA COMO FUENTE CARDIOEMBÓLICA EN ICTUS ISQUÉMICO

Autor Principal: Alberto Velayos Galán.

Supervisor: Pablo del Saz Saucedo.

Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real.

La miocardiopatía no compactada (MNC) es una forma infrecuente de cardiopatía primaria genéticamente determinada¹. Su diagnóstico suscita gran interés, dada su implicación como fuente embólica en la patología isquémica cerebral. Consiste en una alteración estructural de la pared miocárdica, con recesos intertrabeculares profundos, que conlleva una disminución de la reserva del flujo coronario y anomalías en el movimiento de la pared ventricular². Los hallazgos en el electrocardiograma (ECG) y el ecocardiograma transtorácico (ETT) nos pueden orientar a esta enfermedad, corroborándose el diagnóstico mediante resonancia magnética (RM) cardiaca³. El riesgo de tromboembolismo en los pacientes con esta enfermedad está significativamente incrementado, tanto por la contractilidad miocárdica anómala que supone disminución de la función cardíaca y estancamiento de la sangre entre las trabéculas del miocardio, como por la mayor frecuencia de arritmias embolígenas en estos pacientes.

Presentamos un caso de ictus isquémico por miocardio no compactado.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Varón de 63 años, con antecedentes personales de diabetes mellitus tipo 2 con buen control, hipercolesterolemia y cambios isquémicos crónicos electrocardiográficos sin clínica de cardiopatía isquémica, en tratamiento con metformina 850 mg y atorvastatina 20 mg. Consulta por episodio de mareo y torpeza manipulativa tras un esfuerzo defecatorio (maniobra de Valsalva).

Exploración

A la exploración neurológica presenta extinción visual izquierda, sin otras alteraciones. Se obtiene una puntuación de 1 en la NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale).

Pruebas complementarias

En la neuroimagen craneal, se evidencia infarto subagudo en territorio de ACM derecha. La ecografía doppler de troncos supraaórticos y transcraneal resulta normal. En el ECG se objetivan cambios isquémicos crónicos, sin presentar el paciente antecedentes de HTA ni cardiopatía isquémica. En el ECG-Holter de 24 horas se registran extrasístoles supraventriculares frecuentes, sin otros hallazgos. Se realiza ETT en la que se visualiza la presencia de hipertrofia concéntrica con miocardio trabeculado a nivel apical, con fallo de ventrículo izquierdo (VI), movimiento anómalo del septo interventricular y aurícula izquierda (AI) dilatada. Se solicita RM cardiaca en la que se confirman dichos hallazgos.

Diagnóstico

Los hallazgos evidenciados en ETT y RM cardiaca permiten efectuar el diagnóstico de miocardiopatía no compactada como causa de ictus isquémico de ACM derecha de origen cardioembólico.

Evolución

Durante la hospitalización en planta de neurología, el paciente presenta mejoría, con resolución del déficit focal y encontrándose asintomático en el momento del alta.

Tras la evaluación del caso en sesión clínica conjunta de los servicios de neurología y cardiología y de acuerdo con la evidencia científica existente, se decide iniciar anticoagulación oral con acenocumarol para la prevención secundaria de recurrencias.

Se realiza seguimiento regular del paciente en consultas de neurología, sin haber presentado nuevos eventos cerebrovasculares ni otras incidencias un año después.

DISCUSIÓN

Exponemos el caso clínico de un adulto en el que se diagnosticó MNC durante el estudio etiológico de un ictus isquémico de ACM derecha.

La presentación clínica del MNC es muy variada. Los pacientes pueden ser asintomáticos o mostrar síntomas de insuficiencia cardíaca, arritmias o tromboembolismo. La mayoría de los pacientes con MNC presentarán, a lo largo de la evolución de su enfermedad, datos de insuficiencia ventricular.

Existen escasos reportes en la literatura de MNC como causa de ictus isquémico. Sin embargo, está establecido el riesgo aumentado de ictus en estos pacientes, debido en parte al fallo de

VI, así como la dilatación de AI y el aumento de la frecuencia de arritmias potencialmente embolígenas (4). La prevención secundaria mediante anticoagulación oral y su seguimiento a largo plazo puede mejorar el pronóstico vital y funcional de estos pacientes.

CONCLUSIÓN

El diagnóstico de MNC como probable fuente cardioembólica durante el estudio etiológico tras un ictus es una causa muy infrecuente pero a tener en cuenta. Los hallazgos en ECG y ETT, nos pueden orientar a esta enfermedad, corroborándose el diagnóstico mediante RM cardiaca. La prevención de la enfermedad tromboembólica mediante anticoagulación profiláctica es importante en estos pacientes, mejorando significativamente su pronóstico vital.



Figura 1. TC craneal. Se evidencia área hipodensa corticosubcortical parietal derecha, compatible con infarto subagudo en el territorio de la ACM derecha.

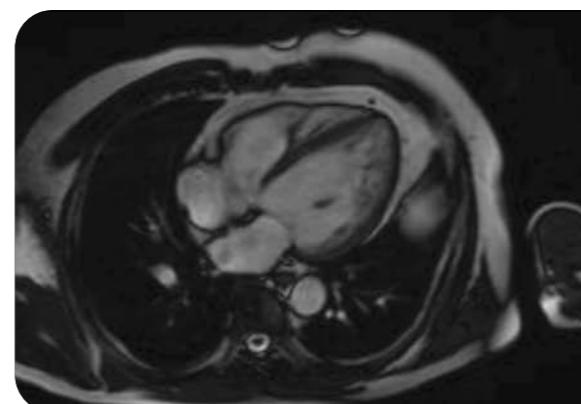


Figura 2. RM cardiaca. Hallazgos sugerentes de miocardiopatía no compactada, con dilatación ventricular izquierda y disfunción sistólica.

Bibliografía seleccionada

1. Weiford BC, Subbarao VD, Mulhern KM. Noncompaction of the ventricular myocardium. *Circulation*. 2004;109(24):2965-7.
2. Murphy RT, Thaman R, Blanes JG, Ward D, Sevdalis E, Papra E, et al. Natural history and familial characteristics of isolated left ventricular non-compaction. *Eur Heart J*. 2005;26(2):187-92.
3. Aras D, Tufekcioglu O, Ergun K, Ozeki O, Yildiz A, Topaloglu S, et al. Clinical features of isolated ventricular non-compaction in adults long-term clinical course, echocardiographic properties and predictors of left ventricular failure. *J Card Fail*. 2006;12:726-33.
4. Oechslin EN, Attenhofer Jost CH, Rojas JR, Kaufmann PA, Jenni R. Long term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: A distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;36:493-500.



TRASTORNO DEL MOVIMIENTO



Los trastornos del movimiento son una de las áreas de la Neurología en la que la observación, el análisis de la historia clínica y la exploración tienen un papel más central en el correcto enfoque diagnóstico. Los casos clínicos de esta edición lo ponen de relieve una vez más: el cerebro del neurólogo es la herramienta más eficaz en su resolución. La observación clínica, el reconocimiento de patrones, la detección de signos inusuales o de alarma son fundamentales, y propician el hallazgo del diagnóstico correcto más que cualquier otra prueba complementaria. También es un área en la que la experiencia acumulada en la resolución de casos en el día a día nos ayuda a automatizar este proceso como neurólogos, y a veces llegar al diagnóstico de forma intuitiva, por puro olfato, u ojo clínico.

En esta sección recordaremos patologías que nunca debemos olvidar por ser tratables o con potencial de mejoría. La clásica enfermedad de Wilson, obsesión de cualquier neurólogo ante la aparición temprana de síntomas extrapiramidales, aunque en esta ocasión complicada con otros elementos y necesidad de tratamientos complementarios al del metabolismo del cobre. Causas sintomáticas de temblor, como la rara pero paradigmática toxoplasmosis del sistema nervioso central. Los trastornos neurológicos funcionales, cada vez más reconocidos, claves de diagnosticar para evitar iatrogenia y mejorar el pronóstico, aunque complejos de distinguir de otras patologías, sobre todo si las pruebas complementarias arrojan resultados equívocos. Y finalmente, el caso ganador de nuestro concurso, la fascinante patología recientemente reconocida, en la que confluye la neurodegeneración y la inflamación: enfermedad por IgLON5.

Esperamos que disfruten de estos casos, de la complejidad del proceso clínico diagnóstico y de la clara y completa exposición y discusión de los autores.

Dra. Araceli Alonso Cánovas.
Vicepresidenta de la Junta Directiva de la AMN

INTRODUCCIÓN

ENFERMEDAD DE WILSON Y PARKINSON: MÁS ALLÁ DEL METABOLISMO DEL COBRE

Autora principal: **Belén Baena Álvarez.**

Coautora: **Raquel Sainz Amo.**

Adjunta supervisor: **Araceli Alonso Cánovas.**

La enfermedad de Wilson es un trastorno genético poco frecuente (1/30.000) con alteración del metabolismo del cobre en que el 40% de los pacientes presenta parkinsonismo con respuesta favorable al buen control metabólico. Los estudios de tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) sugieren afectación presináptica y postsináptica del sistema nigroestriatal, pero no de manera generalizada. En la ecografía transcraneal típicamente se aprecia hiperecogenicidad del núcleo lenticular. El objetivo principal del tratamiento es disminuir los niveles séricos de cobre. El uso de levodopa no es un tratamiento habitual en esta entidad.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Mujer de 35 años que acude a consulta tras 15 años de evolución clínica. A los 20 años comenzó con temblor de miembros superiores, problemas de rendimiento académico y alteración del ánimo, siendo diagnosticada de Wilson tras estudio bioquímico compatible y presencia de anillos de Kayser-Fleischer. Se inició tratamiento con penicilamina y zinc, con control satisfactorio de la sintomatología hasta diez años más tarde, cuando presenta empeoramiento con disgracia y distonía de pies bilateral, sustituyéndose penicilamina por trientine y después por zinc sin clara respuesta.

Unos meses después, presenta empeoramiento clínico por inestabilidad postural y alteración de la marcha, con caídas frecuentes.

Exploración física

A la exploración destaca facies y voz distónica con disgracia moderada. Sacadas lentas e hipométricas en ambos planos. Además, se aprecia distonía en las cuatro extremidades de predominio distal, con predominancia en hemicuerpo izquierdo. Se aprecia bradicinesia moderada-severa con tono muscular normal. Reflejos miotáticos 2/5 de manera global. Presenta disdiadiocinesia leve en miembro superior izquierdo. La marcha es distónica, con tendencia a la eversión de ambos pies y contracción plantar de predominio izquierdo; presenta bloqueos frecuentes, con propulsión, pasos cortos y arrastre de los pies.

Pruebas complementarias

Analítica de control: cobre en orina de 24 horas indetectable, cobre en sangre 12.0 y ceruloplasmina 3.8 (adecuado control del balance cúprico).

DaT-SPECT: disminución de la actividad en putamen derecho y captación conservada en caudados y en putamen izquierdo, indicativo de alteración del sistema dopaminérgico presináptico (**Figura 1**).

Ecografía transcraneal: hiperecogenicidad unilateral de sustancia negra izquierda, III ventrículo no dilatado (5.4 mm) y núcleo lenticular sin alteraciones (**Figura 2**).

Diagnóstico

Enfermedad de Wilson con parkinsonismo con buena respuesta a levodopa.

Evolución

El estudio analítico demuestra niveles de cobre y ceruloplasmina en rango, por lo que ante la mala evolución de la sintomatología pese al buen control metabólico, se decide completar el estudio con ecografía transcraneal y DaT-SPECT, obteniendo hallazgos típicos de la enfermedad de Parkinson.



Figura 1. Ecografía transcraneal (EsaoteMylab25Gold): plano mesencefálico que muestra área hiperecogénica en SN unilateral ($>25 \text{ cm}^2$).

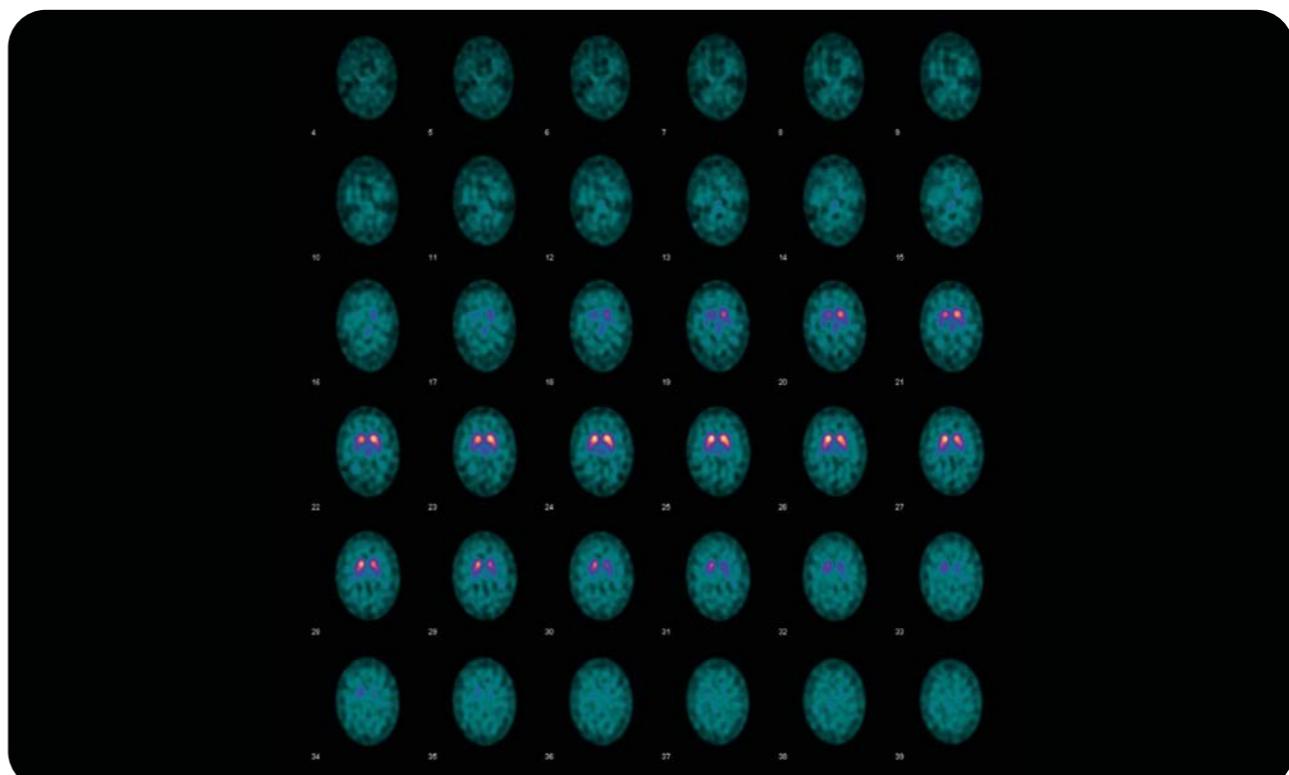


Figura 2. DaT-SPECT en el que se observa leve disminución de la actividad en putamen derecho y captación conservada en caudados y en putamen izquierdo, indicativo de alteración del sistema dopaminérgico presináptico.

Teniendo en cuenta que la manifestación prominente en ese momento era el parkinsonismo y ante la posibilidad de una eventual comorbilidad de un parkinsonismo respondedor a levodopa, se decide realizar ensayo terapéutico con levodopa, con mejoría clara de la marcha y disminución del número de caídas.

Posteriormente, al suspender la levodopa para la realización de una prueba de imagen por otro motivo presentó empeoramiento franco de la marcha, con recuperación de su situación funcional previa tras reintroducción del tratamiento.

DISCUSIÓN

Presentamos un caso clínico que inicialmente cursó como un caso típico de enfermedad de Wilson con afectación neurológica con respuesta completa durante más de diez años al control del metabolismo del cobre. Sin embargo, posteriormente se añadió parkinsonismo pese a tratamiento adecuado y buen control metabólico.

Debido a este curso inusual se completó el estudio con SPECT y ecografía transcraneal. Respecto a los estudios de neuroimagen funcional, existen varios trabajos de SPECT en los que se objetiva afectación de la vía nigroestriada de la dopamina tanto presináptica como postsináptica. En todo caso, estos hallazgos son muy variables. En la ecografía transcraneal, típicamente se observa hiperecogenicidad del núcleo lenticular, seguido de la dilatación del tercer ventrículo. En algunos pacientes se ha detectado también hiperecogenicidad de la sustancia negra. En nuestro caso, se objetivó hiperecogenicidad de sustancia negra aislada sin alteraciones a otros niveles y afectación del sistema presináptico, hallazgos atípicos en la enfermedad de Wilson.

Por otra parte, la levodopa no forma parte del tratamiento habitual de esta entidad, sin embargo la literatura recoge algunos casos con respuesta favorable.

Por tanto, la evolución clínica atípica que presentó la paciente nos animó a ampliar el estudio diagnóstico obteniendo hallazgos típicos de la enfermedad de Parkinson. La respuesta al tratamiento con levodopa también nos hizo considerar que aunque no se puede descartar una enfermedad de Wilson con evolución inusual, podría tratarse de dos enfermedades concomitantes con presentación similar.

CONCLUSIONES

Se trata de un caso de enfermedad de Wilson con parkinsonismo de inicio tardío sin relación con los niveles de cobre, con datos que apoyan un déficit dopaminérgico concomitante. Aunque el diagnóstico más probable sería una presentación inusual de la enfermedad de Wilson, habría que considerar un proceso independiente como una enfermedad de Parkinson juvenil.

Bibliografía seleccionada

1. Bhatia KP. Parkinson's disease and other movement disorders. 2nd ed. United Kingdom. Oxford medical publications; 2016
2. Tribl GG, Trindade MC, Almeida KJ et al. Quantitative transcranial sonography in Wilson's disease and healthy controls. *J Neurol Sci.* 2018 Feb 15;385:69-74.
3. Aggarwal A, Bhatt M. The Pragmatic Treatment of Wilson's Disease. *Mov Disord Clin Pract.* 2014 Apr 10;1(1):14-23.
4. Pfeiffer RF. Wilson Disease. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2016 Aug;22(4 Movement Disorders):1246-61.
5. Hermann W. Morphological and functional imaging in neurological and non-neurological Wilson's patients. *Ann NY Acad Sci.* 2014 May;1315:24-9.



INTRODUCCIÓN

EL EXTRAÑO CASO DEL PARKINSON REVERSIBLE

Autor Principal: **Álvaro Beltrán Corbellini.**

Coautora: **Paloma Parra Díaz.**

Supervisora: **Araceli Alonso Cánovas.**

Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Los síndromes tremóricos de inicio en la edad juvenil no son infrecuentes. Su diagnóstico diferencial es complejo e incluye entidades como la Enfermedad de Parkinson de inicio juvenil, la distonía con respuesta a levodopa, el SWEDD (neuroimagen sin evidencia de déficit dopamínergico), la Enfermedad de Wilson, la Enfermedad de Huntington, el temblor fisiológico exacerbado, el temblor distónico o los síndromes tremóricos de origen funcional, entre otros. El despistaje de estas etiologías se basa principalmente en la anamnesis y exploración física con apoyo en pruebas complementarias, que si no son correctamente dirigidas pueden desembocar en una odisea diagnóstica innecesaria, tratamientos no indicados y yatrogenia.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Varón de veinticinco años sin antecedentes familiares de interés. Como antecedentes personales relevantes presentó un diagnóstico de anorexia nerviosa ocho años atrás, además de un síndrome depresivo en la actualidad.

El paciente presentó hace dos años tres episodios consistentes en movimientos clónicos en el miembro superior derecho de aproximadamente 4 horas de duración cada uno y 1 mes de separación entre ellos. Desde entonces refiere un temblor de reposo y postural, leve y persistente, en dicho miembro.

Por este motivo, consultó en un primer centro especializado. Un estudio analítico dirigido y una RM craneal no mostraron hallazgos relevantes. Sin embargo, un DaTSCAN fue informado como hipocaptación del putamen izquierdo. El paciente recibió el diagnóstico de Enfermedad de Parkinson de inicio juvenil e inició tratamiento con pramipexol 1,05 mg/día y mirtazapina 15 mg/día, con mejoría parcial del temblor. Tras recibir este diagnóstico, consultó en otro centro especializado para una segunda opinión. Un nuevo DaTSCAN fue igualmente informado como hipocaptación del putamen izquierdo y se emitió el mismo diagnóstico. Se añadió rasagilina 1 mg/día al tratamiento con mejoría adicional del temblor. En este momento, el paciente refería sensación de rigidez en miembro inferior izquierdo durante la marcha, de forma esporádica.

En esta situación, el paciente decide consultar en la Unidad de Trastornos del Movimiento de nuestro centro para una tercera opinión.

Exploración

- Tremor distal en miembros superiores, predominante en el miembro superior derecho. Se trata de un temblor postural, posición-dependiente y en flexo-extensión. Fino y rápido, con amplitud y frecuencia variables. Ante maniobras de distracción disminuye e incluso des-

aparece, mostrando una sincronización de su frecuencia con la de movimientos rítmicos dirigidos en el miembro superior contralateral.

- Bradicinesia apendicular distal, no predominante sobre el temblor, cuyas intensidad y localización varían durante la exploración. No se observa decremento ni fatigabilidad. Asimismo, tampoco presenta pobreza de movimientos no relacionados con la exploración durante la valoración.
- Rigidez en flexo-extensión de la rodilla derecha, no predominante sobre el temblor, cuyas intensidad y localización varían durante la exploración. No presenta naturaleza en "tubo de plomo", mostrando una resistencia variable dependiente de la velocidad. Además, disminuye con maniobras de distracción y no presenta signo de Froment.
- Resto de la exploración sin hallazgos relevantes.

Pruebas complementarias

- Estudio analítico dirigido, incluyendo niveles de cobre y ceruloplasmina: sin alteraciones relevantes.
- RM craneal y cervical: sin alteraciones relevantes.
- Estudio ultrasonográfico transcraneal de la sustancia negra ([Figura 1](#)): sin alteraciones relevantes.

- DaTSCAN sin toma de pramipexol y rasagilina ([Figura 2](#)): sin alteraciones relevantes.

Diagnóstico

Síndrome tremórico de origen funcional.

Evolución

Ante los hallazgos en la anamnesis, exploración y pruebas complementarias, se decidió la suspensión de la medicación (pramipexol, rasagilina, mirtazapina), y se explicó el diagnóstico de síndrome tremórico de origen funcional al paciente. Tras ello y hasta el momento actual, con un seguimiento de dieciocho meses, el paciente se ha mantenido sin medicación y libre de síntomas.

EVOLUCIÓN

En el paciente del caso que presentamos, el diagnóstico de Enfermedad de Parkinson se basó en hallazgos sutiles objetivados en sendos DaTSCAN. En un entorno clínico, la interpretación de esta prueba conlleva un componente subjetivo no despreciable y no debe anteponerse su resultado sobre lo sugerido por la anamnesis y la exploración física, especialmente en relación con hallazgos sutiles.

El diagnóstico de los trastornos neurológicos de origen funcional, incluyendo el temblor, no debe realizarse por exclusión. Por el contrario,

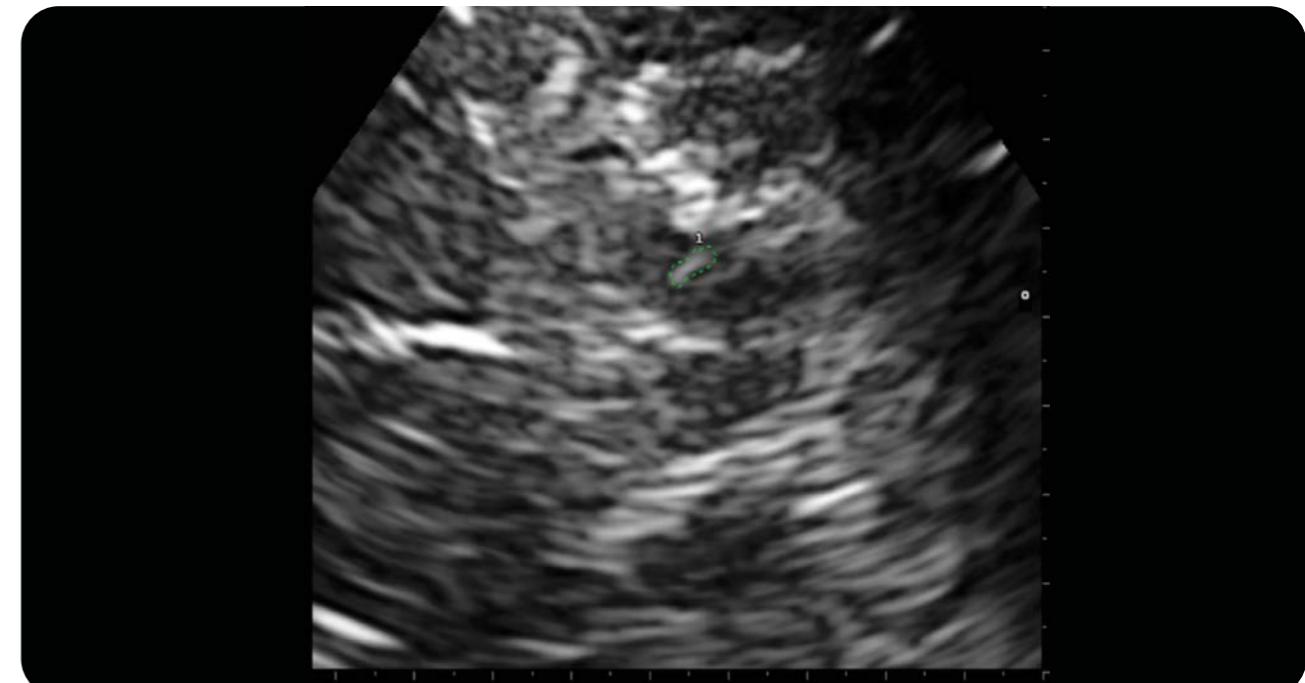


Figura 1. Corte axial en estudio ultrasonográfico transcraneal de sustancia negra. En verde: sustancia negra izquierda mostrando un área de hiperecogenicidad dentro del rango de normalidad ($< 0,25 \text{ cm}^2$). Equipo Esaote MyLab 25 Gold.

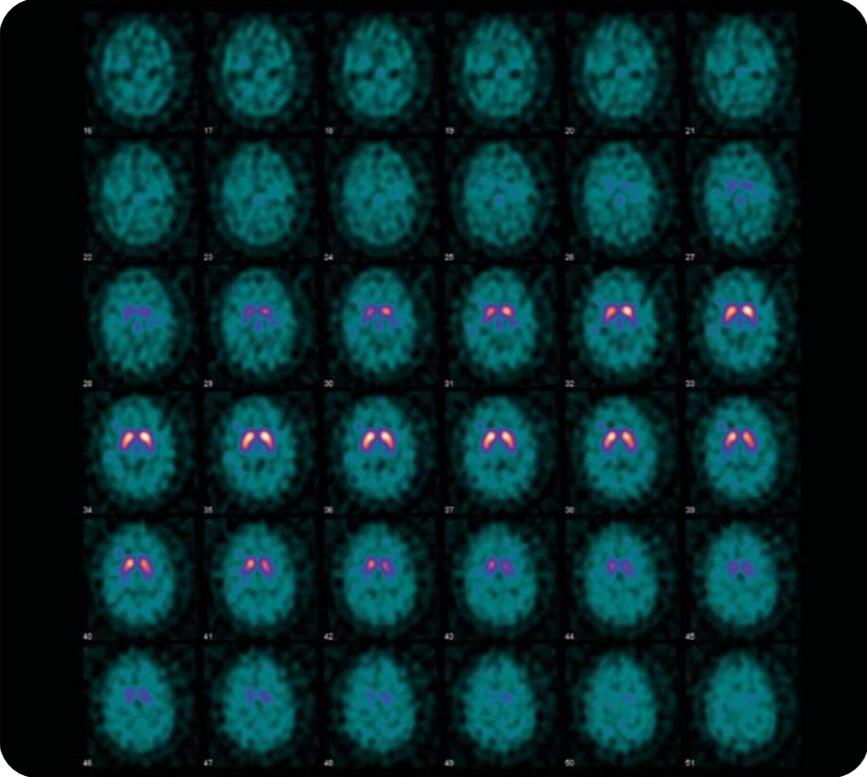


Figura 2. DaTSCAN, corte axial. Ambos núcleos caudados y putámenes muestran una captación normal y simétrica del trazador.

debe basarse principalmente en fenomenología positiva específica similar a la presentada por el paciente, como el inicio súbito, la amplitud o frecuencia variables, la sincronización de su frecuencia y amplitud con movimientos rítmicos voluntarios en el miembro contralateral, el signo de coactivación, la desaparición durante movimientos balísticos, el empeoramiento ante la carga de peso o la reaparición en otras regiones ante la fijación de la extremidad afecta, entre otros. Así, este tipo de trastornos se debe sospechar y buscar activamente, diagnosticar y explicar correctamente al paciente, evitando pruebas, tratamientos y yatrogenia innecesarios. El tratamiento comienza con una correcta explicación del diagnóstico y requiere habitualmente un manejo multidisciplinario con abordajes psicológico, fisioterapéutico y de control del dolor.

CONCLUSIÓN

En el diagnóstico diferencial de los síndromes tremóricos juveniles se deben priorizar entidades tratables, siendo necesario tener en cuenta los trastornos de origen funcional. Este tipo de trastornos se diagnostica en base a signos positivos específicos en la anamnesis y la exploración física. Su detección precoz puede evitar pruebas y efectos secundarios de tratamientos innecesarios. El tratamiento comienza con la correcta explicación del diagnóstico al paciente y requiere un abordaje multidisciplinario.

Bibliografía seleccionada

- Zeuner KE, Sidiropoulos C. Cognitive behavioral therapy in functional tremor: A promising treatment approach. *Neurology* 2019 Nov 5;93(19):825-826.
- Schwingenschuh P, Deuschl G. Functional tremor. *Handb Clin Neurol* 2016;139:229-233.
- Edwards MJ, Stamelou M, Quinn N, Bhaitia KP. *Parkinson's disease and other movement disorders*. 2nd edition. Oxford: Oxford University Press; 2016.



UNA CAUSA INFRECUENTE DE TEMBLOR RÚBRICO: TOXOPLASMOSIS CEREBRAL ADQUIRIDA

Autores: Carlos Cátedra Caramé; Antonio Sánchez Soblechero; Ana Contreras Chicote.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Describiremos el caso clínico de un paciente que desarrolló temblor de Holmes en contexto de toxoplasmosis cerebral.

Anamnesis

Se trata de un varón de 47 años, de origen peruano, con antecedentes de sífilis (tratada en el pasado), VIH+ con mala adherencia terapéutica (perdió seguimiento en 2017 y abandonó el tratamiento en 2018) y Herpes Zoster en dos ocasiones (región V2 y dorsal derecha)

Presenta cuadro de 10 días de evolución, progresivo, que comienza con artromialgias que mejoran con la toma de ibuprofeno y episodios de "nerviosismo" en los que le temblaban las cuatro extremidades, valorado en la urgencia, en otro centro, estableciendo el diagnóstico de "ansiedad". Se recomendó la toma de clonazepam 0,5mg (1-1-2), sin que mejorase el cuadro, añadiéndose además somnolencia y visión doble, junto con alteración en la articulación del lenguaje e interferencia de la marcha por los episodios de temblor, por lo que acude de nuevo a la urgencia.

En esta segunda valoración destaca fiebre de 38.4C y taquicardia de 106lpm, sin alteración del resto de constantes. Llama además la atención la escasa colaboración, con actitud oposición, además de cierta desnutrición, sin otros hallazgos reseñables en el resto de la exploración, sin describirse alteración a nivel de orientación, pares craneales, fuerza o sensibilidad de tronco o miembros.

Se realiza estudio urgente con una radiografía de tórax en la que no se observan consolidados, una analítica sanguínea que muestra discreta linopenia, elevación moderada de reactantes de fase aguda, con procalcitonina negativa, una analítica de orina anodina y un examen de tóxicos negativo. Finalmente se completa el estudio con un TC Craneal con contraste, que muestra dos lesiones con captación de contraste en anillo, una en región pontomesencefálica izquierda y otra en convexidad frontal derecha, en cuyos cortes más bajos se aprecia un patrón de neumonía intersticial bilateral.

Dados los antecedentes del paciente se decide ingreso, por parte de medicina interna, para tratamiento y estudio de LOEs cerebrales y bronconeumonía bilateral, iniciándose tratamiento con soltrrim (timetoprim-sulfametoxazol), dexametasona, levetiracetam, ceftriaxona, fluconazol y lederforlin.

Durante el ingreso se descarta la etiología maligna de las LOEs cerebrales mediante realización de RM cerebral, que a pesar de gran artefacto por movimientos cefálicos, muestra imágenes sugestivas de Toxoplasmosis cerebral, lo que concordaría con la situación clínica y epidemiológica previa del paciente, comprobándose buena evolución radiológica de dichas lesiones. Además se descartó la afectación res-

piratoria bacteriana, mediante antigenurias, así como por SARS-CoV-2, mediante PCRs.

El paciente sufre como complicaciones Zoster T8 izquierdo e infección por CMV en contexto de importante inmunosupresión por abandono previo de tratamiento antirretroviral.

Además se añade, de forma progresiva, un cuadro consistente en movimientos involuntarios en los cuatro miembros y peribuceales derechos, acompañado de disfagia, que acaba ocasionando una neumonía broncoaspirativa. Ante esta clínica solicitan valoración por parte de Neurología.

Exploración

En la primera exploración por nuestra parte las funciones superiores permanecían conservadas, con una disartria flácida, los pares craneales no se encontraban alterados, con una movilización simétrica de los cuatro miembros (interferida por movimientos involuntarios) con postura distónica en mano derecha, tanto la sensibilidad tactoalgésica como la vibratoria estaban conservadas. Los reflejos tendinosos se encontraban hiperactivos, de forma simétrica, con un marcado Hoffmann bilateral, ambas respuestas plantares eran flexoras.

Destacaba en la exploración unos movimientos involuntarios consistentes en un temblor de reposo y postural, sin componente cinético, de gran amplitud y frecuencia media tanto a nivelcefálico (en no-no) y en miembros derechos, siendo intermitente y más distal en miembros izquierdos, así como contracciones continuas rítmicas peribuceales derechos. Durante el movimiento se manifestaba un llamativo temblor intencional bilateral, con inestabilidad truncal

importante que imposibilitaba la sedestación sin apoyos. Comentar además que el temblor desaparecía durante el sueño.

Tremor de reposo y postural, sin componente cinético, de gran amplitud y frecuencia media

Pruebas Complementarias

- TC craneal (02.05.2020):** se aprecia una lesión nodular con captación en anillo de pared relativamente gruesa, aunque homogénea, situada en la región pontomesencefálica, con intenso edema perilesional que se extiende a toda el área talámica izquierda, y en escaso gradojunto a una segunda lesión de apariencia similar, aunque menor tamaño, situada en el límite córtico-subcortical de la convexidad frontal derecha. Se produce una compresión y leve desplazamiento izquierdo de la porción más inferior del tercer ventrículo, sin condicionar hidrocefalia obstructiva.
- EEG (12.6.2020):** EEG con actividad de fondo dentro de límites normales. Sin datos de actividad epileptógena u otros hallazgos de valoración patológica.
- RMN craneal con sedación (16.6.2020):** Existe una evolución favorable respecto a estudio de resonancia previo (1 mes), de tal manera que en el momento actual se observan pequeños abcesos por toxoplasmosis, uno de ellos en el pedúnculo mesencefálico izquierdo, afectando al núcleo rojo y el otro en circunvolución frontal superior derecha. La lesión del tronco del encéfalo presenta un mínimo componente de edema perilesional ([Figura 1](#)).

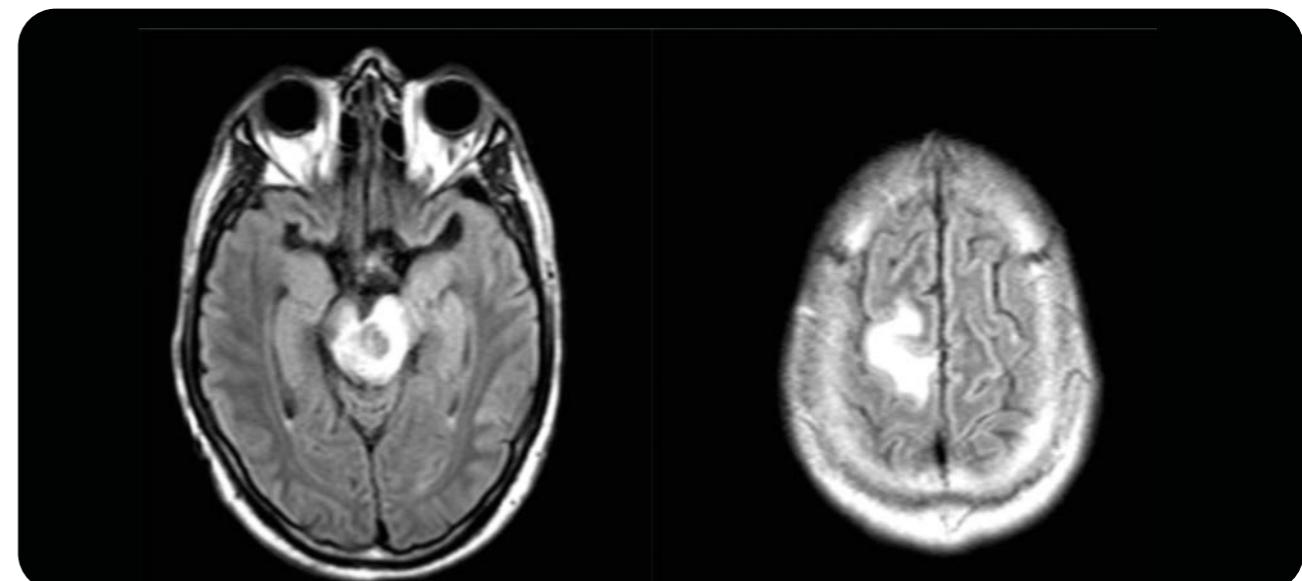


Figura 1. Secuencias FLAIR donde vemos dos abcesos por toxoplasmosis, uno de ellos en circunvolución frontal superior derecha y el otro en el pedúnculo mesenfálico izquierdo, con afectación del nucelo rojo.

Diagnóstico

Tremor rúbrico por afectación del núcleo rojo izquierdo en contexto de toxoplasmosis cerebral adquirida en paciente VIH+ con abandono del tratamiento antirretroviral.

Evolución

Dadas las características del temblor y la localización de una de las lesiones en el núcleo rojo mesencefálico izquierdo la principal sospecha clínica fue la de temblor de Holmes. Habiendo sido ineficaz el tratamiento con clonazepam en dosis ascendentes hasta 2mg/24h, se añadió gabapentina, en dosis ascendente hasta 2100mg/24h, con control insuficiente del temblor, a pesar de observarse mejoría radiológica de las lesiones, por lo que finalmente se decidió añadir levodopa/carbidopa, hasta 300/75mg/24h, con mejoría moderada del temblor y una adecuada tolerancia al fármaco.

El paciente fue dado de alta a centro de media estancia para continuar tratamiento rehabilitador, con posterior valoración en consultas, 5 meses tras ingreso, presentando una marcha ataxo-espástica con necesidad de dos apoyos, temblor cefálico de negación y temblor postural leve en miembro superior derecho, disartria moderada y era capaz de comer de forma autónoma. Se observa además marcada mejoría radiológica en la RM cerebral de control ([Figura 2](#)).

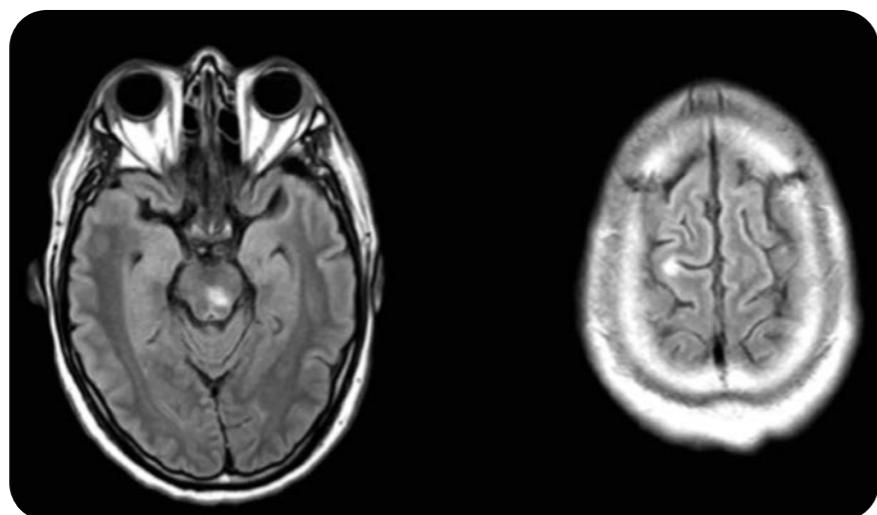


Figura 2. Secuencias FLAIR de mismo paciente 5 meses después, observándose evolución favorable de lesiones en pedúnculo mesencefálico izquierdo y en giro frontal superior derecho.

DISCUSIÓN

Las alteraciones del movimiento comprenden un amplio grupo de trastornos, con distintas etiologías, siendo a través de la observación y estudio de dichos movimientos, junto a los hallazgos exploratorios y los resultados de pruebas complementarias, la manera en que podremos ser capaces de encuadrar un caso concreto dentro de los distintos síndromes descritos.

En este caso en particular, el hecho ser evaluado por neurología con gran parte de las pruebas complementarias necesarias ya realizadas, siendo evidente tanto en el TC como en RM una imagen sugestiva de toxoplasmosis adquirida, localizada en un punto estratégico, como es el núcleo rojo (izquierdo en el caso de nuestro paciente), con importante edema en territorios adyacentes, simplificó ampliamente el diagnóstico diferencial.

El temblor de Holmes, también conocido como temblor rubro, mesencefálico o talámico, haciendo referencia a las estructuras cuyo daño de cualquier etiología, ha sido descrito como origen del mismo, aunque se desconoce con exactitud la fisiopatología hay indicios de que es necesaria una lesión en al menos dos de las siguientes vías nerviosas, nigro-estriatal, cerebro-tálamo-cortical y/o dento-rubro-olivar. Se caracteriza por un temblor de baja frecuencia (menor a 4,5Hz), habitualmente unilateral, que aparece tanto en reposo como con la postura, y cuya amplitud se incrementa con la intención. Suele aparecer a partir del mes del daño a nivel del sistema nervioso central, pudiendo demorarse hasta 4-5 años. Las etiologías más frecuentes suelen ser vascular y traumática. Suele tener pobre respuesta a tratamiento, recomendándose comenzarlo con el uso de levodopa, además hay casos descritos

con respuesta a clonazepam, antiepilepticos e incluso isoniacida, habiéndose tenido que recurrir a la estimulación cerebral profunda en casos refractarios al tratamiento médico, existiendo algún caso, excepcional, de regresión completa de la clínica.

CONCLUSIÓN

Presentamos aquí un caso excepcional en el que la toxoplasmosis cerebral adquirida, en un paciente VIH con mal control inmunológico, por abandono terapéutico, es la probable causante de temblor rúbrico. Las pruebas complementarias aportadas, ayudan a establecer una relación topográfica con la clínica. Exponemos el manejo médico satisfactorio, en este caso, con la combinación de distintos fármacos recomendados.

Bibliografía seleccionada

1. Raina GB, Cersosimo MG, Folgar SS et al. Holmes tremor. Clinical description, lesion localization, and treatment in a series of 29 cases. *Neurology*. 2016; 86:931-938.
2. Lekoubou A, Njouogue R, Kuate C et al. Cerebral toxoplasmosis in Aquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) patients also provides unifying pathophysiologic hypotheses for Holmes tremor. *BMC Neurol*. 2013; 20:37.
3. Pezzini A, Zavarise P, Palvarini L et al. Holmes tremor following midbrain Toxoplasma abscess: clinical features and treatment of a case. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2002; 8:177-180.



INTRODUCCIÓN

CASO CLÍNICO

NEUROINMUNOLOGÍA Y NEURODEGENERACIÓN: COREA-DEMENCIA POR ANTI-IGLON5

Autor: Pablo Rábano-Suárez.

Coautor: Francisco Javier Azcárate-Díaz.

Adjunto supervisor: Alejandro Octavio Herrero-San Martín.

Hospital Universitario 12 de octubre, Madrid.

Se presenta un caso de deterioro cognitivo subagudo y corea de causa inhabitual.

Se trata de un varón de 76 años, diestro, de etnia caucásica, hipertenso y diabético, exfumador, bebedor de 1-2 cervezas al día. Había presentado un adenocarcinoma de próstata T1cN0M0 hace 5 años, tratado con braquiterapia, sin recidivas. Estaba jubilado, tras haber trabajado como mecánico de coches durante 40 años, realizaba ejercicio físico moderado a diario y no presentaba datos de deterioro cognitivo antes del inicio del cuadro. Mantenía tratamiento con metformina, un antihipertensivo (ARA-II) y pantoprazol. Acudió a urgencias de nuestro centro en agosto de 2020, traído por su hija, por un cuadro progresivo, de dos meses de evolución, de alteración mental y movimientos anormales. Se nos refería que venía presentando olvidos (dejarse encendido el fuego, olvidar conversaciones), y fallos de orientación, que se han habían ido agravando (llegando a perderse durante 6 horas conduciendo en un entorno conocido). No había alteraciones del comportamiento llamativas, aunque sí una cierta indiferencia. Paralelo a esto, habían apreciado un exceso de movimientos, inicialmente en manos y pies, que habían ido implicando la cara y la boca, y hacerse más amplios y continuos. Su médico de familia había recetado benzodiazepinas, sin mejoría.

La exploración general era anodina. En cuanto a la exploración neurológica, se encontraba alerta, desorientado en tiempo, levemente inatento, apático, con alteración en la abstracción y en las maniobras alternantes. Presentaba una alteración leve de la memoria reciente, que mejoraba con pistas. La exploración de los nervios craneales era normal, así como la exploración motora y sensitiva, con reflejos de estiramiento muscular presentes no exaltados. Presentaba una corea generalizada, que afectaba tanto a los cuatro miembros como sutilmente a nivel axial, y especialmente a la región facial y bucal. No había temblor ni estígmata parkinsonianos ni cerebelosos. La marcha estaba ligeramente interferida por la corea, pero sin otros patrones anormales. La analítica urgente y el TC craneal sin contraste que se habían realizado en urgencias eran normales, y se procedió al ingreso del paciente en planta de Neurología para completar estudio.

El diagnóstico diferencial de un cuadro subagudo progresivo de corea generalizada y deterioro cognitivo de perfil fronto-sucortical cubre un amplio espectro de patologías, entre las cuales lo neurodegenerativo ocupa una parte importante, pero en las que no debemos olvidar causas tratables, y a ello fue orientado el estudio durante el ingreso.

En la mente de todo neurólogo, ante este fenotipo, aparece siempre la enfermedad de Huntington, de la que no había antecedentes familiares y que se descartó mediante el estudio genético. Sus fenocopias más habituales, dentro del espectro neurodegenerativo-genético, son la mutación de C9orf72 (dado especialmente el componente de de-

terioro cognitivo de perfil frontal), la SCA17, la junctofilina-3 y la DRPLA (estas dos últimas serían excepcionales en este grupo étnico). Mediante una RM normal y un estudio férreo y del cobre durante el ingreso se excluyeron la neuroferritinopatía y la aceruloplasminemia, para las que, aunque pueden debutar en la edad adulta, se presentan con más datos clínico-analíticos. Dado el predominio de la región bucolingual, se realizó un frotis de sangre periférica, sin acantocitos. Otras causas genéticas (ADCY5, NKX2-1, Wilson) serían absolutamente excepcionales a esta edad. Etiologías estructurales como un ictus, un tumor, toxoplasmosis, una lesión desmielinizante... suelen presentarse como hemicoreas, y la RM craneal no mostró lesiones presumiblemente responsables. Especialmente en los pacientes de edad avanzada, debemos revisar escrupulosamente tanto medicaciones (antivertiginosos, neurolépticos...) como productos de herbolario, suplementos...que pudieran provocar alteraciones cognitivas y movimientos coreicos, dada además la implicación de la región bucolingual. Su médico de cabecera había prescrito benzodiacepinas ya tras el inicio del cuadro, y tomaba cleboprida una vez al mes desde hacía al menos 10 años. En cuanto a patologías sistémicas, a pesar del hábito enólico del paciente, no había datos clínicos ni analíticos de hepatopatía avanzada para considerar una degeneración hepatocerebral, y no esperaríamos un curso tan rápidamente progresivo. No había datos clínicos de celiaquía, y los anticuerpos fueron negativos. El hemograma era normal, sin otros datos de policitemia vera, así como el perfil tiroideo y paratiroides. No había habido hiperglucemias llamativas recientes, aunque en ese caso esperaríamos una hemicorea.

En cuanto al espectro inmune, que nunca debemos perder de vista dada la posibilidad de tratamiento, el perfil de autoinmunidad, incluyendo el antifosfolípido, fue normal. La edad sería excepcional para una corea de Sydenham. En cuanto a los cuadros autoinmunes / paraneoplásicos, se ha descrito la corea excepcionalmente en presencia de anticuerpos como: anti-CRMP-5, anti-NMDA, anti-Hu, anti-Yo... En los últimos años se ha descrito la enfermedad por anticuerpos anti-IgLON5, un trastorno de etiología presumiblemente autoinmune que conlleva una taupatía hipotalámica y troncoencefálica, y un cuadro clínico bulbar progresivo con parasomnias. Sin embargo, el fenotipo corea-demencia, aunque infrecuente, está descrito como presentación. Se envió por tanto una muestra para su determinación al Hospital Clínic de Barcelona, con positividad en suero y LCR mediante inmunohistoquímica y sobre células HEK transfectadas. El resto de anticuerpos onconeuronales y de superficie, y un TC body, fueron negativos. El estudio con video-PSG mostró un SAHS leve. No se apreciaron parasomnias no-REM, y el pa-

ciente no alcanzó el sueño REM, por lo que está pendiente de un nuevo estudio. Se determinó el haplotipo HLA-DRB1*10:01 y HLA-DQB1*05:01, positivo. El paciente ha recibido dos ciclos de inmunoglobulinas intravenosas por el momento, sin mejoría clínica.

DISCUSIÓN

La enfermedad por anticuerpos anti-IgLON5 se describió por primera vez en 2014, como una parasomnia REM y no-REM acompañada de un cuadro bulbar progresivo, con apnea del sueño obstructiva y estridor, que podía llevar incluso a episodios de muerte súbita respiratoria. Desde entonces, se han descrito otros fenotipos, como un síndrome PSP-like, un síndrome de stiff-person, o un fenotipo corea-demencia¹ (**Tabla 1**).

IgLON5 es una proteína de superficie de adhesión neuronal. En la mayoría de casos se encuentran los anticuerpos anti-IgLON5 tanto en LCR como en suero. En la anatomía patológica se observa una taupatía¹, restringida a las neuronas, y que afecta al hipotálamo, y sobre todo al tegmento troncoencefálico, alcanzando la médula espinal cervical con un gradiente craneocaudal de severidad, que parece correlacionar con las manifestaciones clínicas. Aunque la patogenia de la enfermedad es aún desconocida, el hallazgo de esta taupatía es indudablemente el aspecto más interesante de la enfermedad, ya que supone una intersección entre el mundo de la autoinmunidad del sistema nervioso central y los trastornos neurodegenerativos, sin poder asegurar aún si uno de los dos es el desencadenante del otro.

Un caso reportado por Erro et al², de un paciente con un cuadro por anti-IgLON5 de 2 años de evolución que falleció de muerte súbita, sin evidencia de taupatía, sugiere que quizás sea el evento inmune el que acaba, con el tiempo, desarrollando la taupatía secundaria. A favor de este mecanismo también va la demostración de que los anti-IgLON5 inducen una internalización irreversible de la IgLON5 de superficie, que podría interferir con el citosqueleto, activando procesos neurodegenerativos¹.

A favor de una susceptibilidad individual sobre la que se desarrollen fenómenos inmunes también habla la sobrerepresentación del haplotipo de HLA DRB1*10:01-DQB1*05:013. Además, existe una mayor frecuencia de homocigotos H1/H1 en el gen MAPT con respecto a la población general, como en otras taupatías³. Los estudios de imagen suelen ser normales, con atrofia en tronco, cerebelosa e hipocampal en los casos avanzados, y tanto el EEG como el LCR también son anodinos¹. La video-PSG suele demostrar la

presencia de apneas obstructivas, y de parasomnias complejas con vocalizaciones y gestos propositivos durante el sueño no-REM, así como trastorno de conducta del sueño REM¹. No suele existir neoplasia subyacente. La respuesta a tratamiento es muy variable en los estudios, oscila en torno al 40% de los casos, y parece aumentar especialmente con menor tiempo de evolución y los fenotipos menos comunes⁴.

Perfil clínico	Diagnóstico diferencial	Particularidades
Parálisis supranuclear de la mirada Alteración de la marcha Caídas de repetición	PSP	Poco frecuentes en la PSP las alteraciones del sueño. Parálisis inferior de la mirada poco frecuente en anti-IgLON5
Síntomas bulbares	ELA Enf. neuromuscular	Alteraciones del sueño, inestabilidad de la marcha, síntomas cognitivos, disautonomía y movimientos anormales son frecuentes en anti-IgLON5.
Demencia y corea	Otras demencias Enfermedad de Huntington	Solicitar genética de la enf. de Huntington Pendiente de caracterizar perfil del deterioro cognitivo en anti-IgLON5
Encefalitis aguda/subaguda	Otras encefalitis	Valorar síntomas acompañantes que sugieran anti-IgLON5 Ampliar estudio a otras formas de encefalitis
Movimientos anormales, rigidez, mioquimias	Stiff-person syndrome Enfermedad de Whipple	Completar estudio diferencial
Parasomnia, disautonomía y estridor	AMS	En anti-IgLON5 es característica la parasomnia REM y NREM Síntomas cerebelosos, parkinsonismo y disautonomía son leves en IgLON5

PSP: parálisis supranuclear progresiva; ELA: esclerosis lateral amiotrófica; AMS: atrofia multisistémica.

Tabla 1. Formas de presentación de la enfermedad anti-IgLON5⁵

Bibliografía seleccionada

1. Gaig C, Graus F, Compta Y, et al. Clinical manifestations of the anti-IgLON5 disease. *Neurology*. 2017 May 2;88(18):1736-1743.
2. Erro ME, Sabater L, Martínez L, et al. Anti-IGLON5 disease: A new case without neuropathologic evidence of brainstem tauopathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019 Dec 11;7(2):e651
3. Carles Gaig, Guadalupe Ercilla, Xavier Daura, et al. HLA and microtubule-associated protein tau H1 haplotype associations in anti-IgLON5 disease. *Neurol Neuroim-*
- munol Neuroinflamm Nov 2019, 6 (6) e605
4. Cabezudo-García P, Mena-Vázquez N, Estivill Torrús G, Serrano-Castro P. Response to immuno-therapy in anti-IgLON5 disease: A systematic review. *Acta Neurol Scand*. 2020 Apr;141(4):263-270.
5. Gaig C, Compta Y. Neurological profiles beyond the sleep disorder in patients with anti-IgLON5 disease. *Curr Opin Neurol*. 2019 Jun;32(3):493-499.



CONCLUSIONES

La recientemente descrita enfermedad por anti-IgLON5 constituye una fascinante encrucijada entre los trastornos autoinmunes y neurodegenerativos, e ilustra la importancia de incluir entidades raras pero tratables en los diagnósticos diferenciales.

DEMENCIA



El diagnóstico y tratamiento de las demencias degenerativas continúa siendo un reto para los neurólogos. En las últimas dos décadas hemos asistido a varios cambios de paradigma en el estudio de estas demencias. En primer lugar, la concepción de estas enfermedades como un proceso continuo que comienza mucho tiempo antes de que el paciente desarrolle los primeros síntomas ha permitido avanzar en el conocimiento de los procesos fisiopatológicos que se ponen en marcha en las fases preclínicas. Por otro lado, el desarrollo de biomarcadores, muchos de ellos reconocidos ya en los criterios diagnósticos de muchas de estas enfermedades, ha aumentado la precisión en el diagnóstico clínico-biológico.

Pese a estos avances, el diagnóstico de la mayoría de estas entidades continúa siendo eminentemente clínico y el elevado solapamiento de los distintos síndromes hace que sea muy compleja la predicción de la patología subyacente en la mayoría de los casos.

Además de las demencias degenerativas, no debemos olvidar otras enfermedades que pueden cursar a lo largo de su evolución con trastornos cognitivos y cuyo diagnóstico es fundamental en el despistaje inicial de causas potencialmente tratables en estos pacientes.

La descripción de casos clínicos en esta área del conocimiento dentro de la Neurología resulta de gran utilidad para la comunidad científica, siendo esencial para poder poner en común formas de presentación atípicas de algunas enfermedades y permitiendo ampliar los conocimientos sobre el diagnóstico y tratamiento de las mismas.

Dr. Ángel Martín Montes.
Neurólogo.
Vocal de la Junta Directiva de la AMN

INTRODUCCIÓN

APRAXIA DE VESTIDO COMO SÍNTOMA GUÍA PARA UN DIAGNÓSTICO INHABITUAL EN LA ERA COVID-19

Autor Principal: **Iñigo De Lorenzo Martínez de Ubago** (MIR).
Supervisora: **Laura Lacruz Ballester** (Médico adjunto).
Hospital Universitario La Paz, Madrid.

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica, aunque con muy baja incidencia (1-2:1000000 habitantes año en nuestro medio) es la enfermedad por priones más frecuente en nuestro medio y debe ser sospechada en pacientes con deterioro cognitivo rápidamente progresivo¹. El diagnóstico diferencial debe incluir otras enfermedades potencialmente tratables como demencias de causa autoinmune, infecciosa o carencial. El nuevo panorama resultante de la pandemia COVID-19 ha dado lugar a un cambio de paradigma en la atención a pacientes con trastornos cognitivos y del comportamiento, con consultas telefónicas que pueden dificultar la exploración e interpretación de muchos de los síntomas iniciales de estas enfermedades. Presentamos un caso en el que la sospecha de un deterioro cognitivo rápidamente progresivo en la primera consulta telefónica fue determinante en la estrategia diagnóstica a seguir.

CASO CLÍNICO

Mujer de 65 años con antecedentes personales de hipertensión arterial, parálisis facial periférica y síncope de perfil neuromediado; previamente independiente para todas las actividades de la vida diaria; consulta a neurología por un cuadro de dos meses de evolución e instauración progresiva de dificultad para el vestido (no asociada a debilidad), episodios de desorientación temporal, problemas ocasionales en la evocación de palabras y fallos mnésicos. La paciente no presentaba antecedentes de traumatismo, toma de nuevos fármacos ni presencia de clínica infecciosa ni síndrome constitucional. No refería historia familiar de patología neurológica.

La primera consulta se realizó de forma telefónica (por la pandemia COVID-19). El síntoma referido por la paciente se interpretó como una posible apraxia del vestido, por lo que, ante la sospecha de un deterioro cognitivo rápidamente progresivo, se gestionó de forma preferente estudio de neuroimagen mediante tomografía computerizada (TC) craneal y analítica (con perfil tiroideo, renal, hepático, Vitamina B12 y ácido fólico), resultando normales. Además, fue remitida para valoración presencial de forma preferente en consultas de trastorno cognitivos y del comportamiento. En dicha consulta se efectuó exploración clínica apreciándose apraxia ideomotora bimanual, apraxia constructiva y apraxia del seguimiento ocular. Se realizó test de cribado cognitivo con la escala "Montreal Cognitive Assessment (MoCa)", con una puntuación total de 14+1/30, a expensas de alteración principalmente de alteración visoespatial y atencional. Se solicitó RM cerebral que mostró presencia de hiperintensidad T2WI cortical difusa (predominantemente posterior derecha) con preservación de la región perirrolánica acompañada de restricción en la difusión (**Figura 1**) y PET-TC FDG -F18 donde presentaba extensa área de hipometabolismo en dichas áreas (**Figura 2**). Ante los hallazgos sugerentes de posible enfermedad priónica se cursó ingreso en sala de neurología y se notificó el caso a medicina preventiva y Salud Pública.

En el ingreso se objetivó, además de apraxia ideomotora y constructiva; la presencia de símultagnosia, agrafestesia, astereognosia, extinción sensitiva izquierda y signos de afectación piramidal en extremidades izquierdas. Se solicitó electroencefalograma que mostró signos de encefalopatía difusa moderada y asimetría interhemisférica con mayor afectación hemisférica derecha. Se realizó punción lumbar obteniendo líquido hemático (punción técnicamente compleja) que mostraba valores de bioquímica normales, estudio microbiológico estéril y estudio inmunoenzimático sin alteraciones. Se procesó la muestra para la obtención de proteína 14-3-3 (resultando no valorable por líquido hemático), proteína Tau

total y fosforilada (valores elevados: 1430 picogram/mL y 89 picogramos/ml, respectivamente) y péptidos amiloide Abeta 1-42 y 1-40 (en el rango de normalidad). El resto de estudio resultó normal, incluyendo anticuerpos onconeuronales en suero y anti-encefalitis en LCR.

Con los hallazgos expuesto y la evolución de la paciente, fue diagnóstica de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica probable. En el control evolutivo en consultas la paciente ha presentado progresivo pero lento empeoramiento, manteniendo un año después independencia para algunas actividades básicas de la vida diaria.

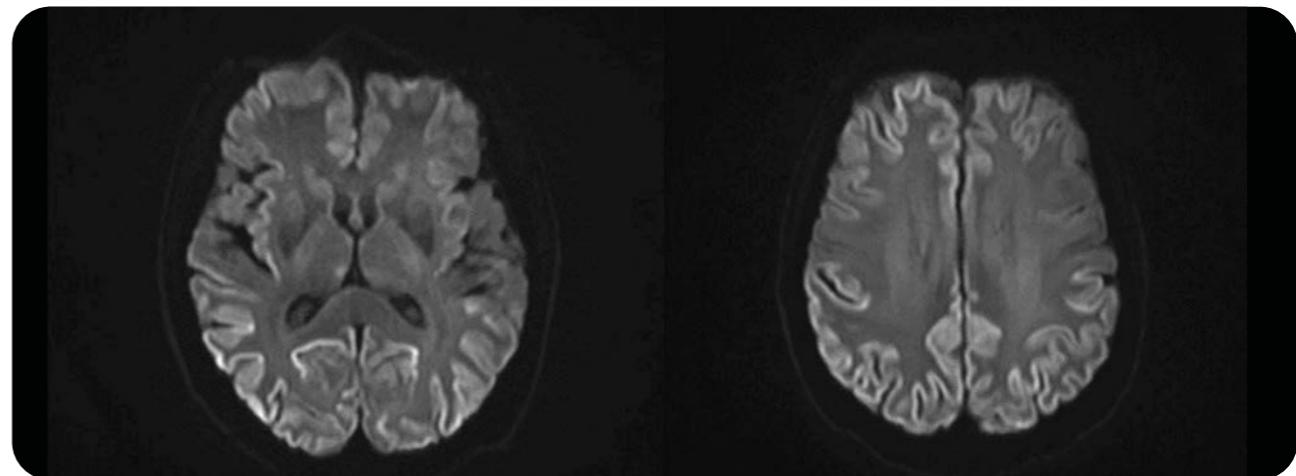


Figura 1. RM cerebral DWI (b1000) donde se aprecia la presencia de hiperintensidad difusa cortical predominante en regiones corticales posteriores derechas, con preservación relativa del área perirrolánica (característico de ECJ).

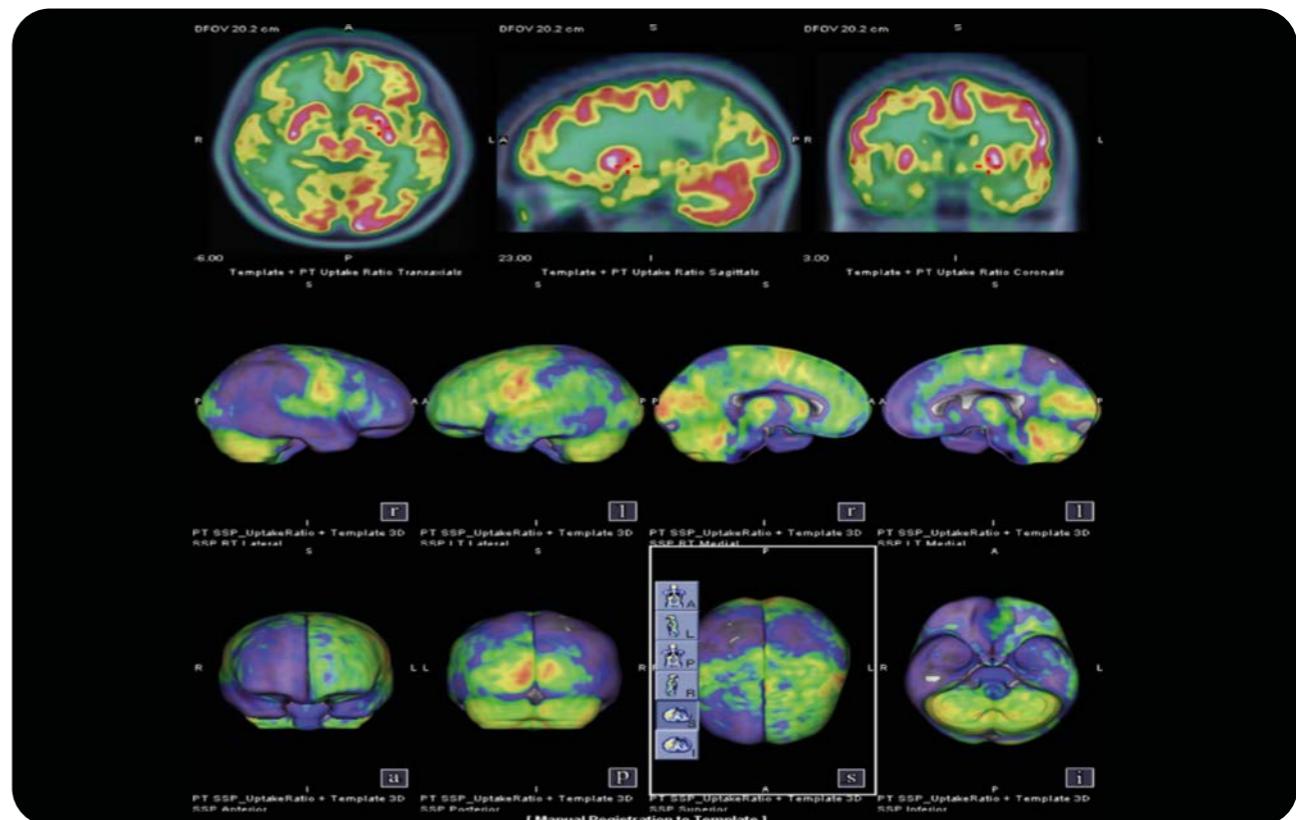


Figura 2. PET-TC FDG-F18 donde se aprecian amplias áreas de hipometabolismo a nivel cortical, con predominio temporoparietooccipital derecho. Se aprecia respeto del área perirrolánica.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) comienza en la mayoría de los casos con el desarrollo de deterioro cognitivo, generalmente rápidamente progresivo (<3 meses de evolución); que se caracteriza por un pronóstico invariablemente fatal en meses y por presentar durante su evolución una combinación variable de otros síntomas como mioclonías, mutismo acinético, signos piramidales, signos extrapiramidales o alteraciones visoespaciales¹. Al inicio de la enfermedad la forma de presentación puede ser variable, estando ausentes en muchos casos los signos característicos nombrados previamente. Se debe mostrar alto índice de sospecha ante el inicio con forma inhabitual como crisis epilépticas, cuadros psicóticos, agnosias auditivas, alteraciones del lenguaje o apraxias. La apraxia del vestido, como mostraba la paciente, es una forma inhabitual de inicio de ECJ, habiéndose reportado escasos casos previos en la literatura científica², también en ellos con presencia de afectación predominante de regiones de asociación parietooccipitales. En los pacientes con deterioro cognitivo rápidamente progresivo es indispensable descartar causas potencialmente tratables como encefalitis autoinmunes o infecciosa, como se realizó en la paciente. El estudio del líquido cefalorraquídeo apoya el diagnóstico (mediante la proteína 14-3-3, Tau total, Tau fosforilada). En estudios recientes se ha demostrado la mayor sensibilidad y especificidad de los valores elevados de TAU total y fosforilada ($T\text{-tau} > 1250$ picogramos/ml) respecto de la proteína 14-3-3 en LCR³. El estudio de neuroimagen mediante RM cerebral con secuencias DWI y T2WI, son altamente específica para el diagnóstico de ECJ. Por otro lado, la forma de evolución y la rentabilidad de diferentes pruebas diagnósticas van a variar dependiendo del genotipo de la proteína priónica humana en el codón 129, pudiendo ser homozigoto o heterocigoto para Metionina y/o Valina; y del tipo de proteína priónica generada (Tipo 1 y 2). En el caso de la paciente las características clínicas, la relativamente lenta progresión y la ausencia de signos típicos en EEG, sugiere un fenotipo MM2 cortical⁴, con más probabilidad que otros como MM1 o MV1. En el momento actual no existe tratamiento para ECJ, pero aun así es importante su detección precoz, para informar del pronóstico y aplicar medidas sintomáticas y paliativas cuando sean precisas, así como realizar consejo genético en caso de historia sugerente de ECJ familiar, siendo necesario, además, en la actualidad, la notificación de este diagnóstico a Salud Pública.

CONCLUSIÓN

La presentación en forma de apraxia del vestido, aun siendo inhabitual, puede marcar el inicio de una ECJ, por lo que debe conllevar un alto índice de sospecha para realizar un diagnóstico precoz. Las circunstancias condicionadas por la emergencia sanitaria COVID-19 y la generalización de las consultas telefónicas han afectado a la forma de valoración de los pacientes con trastornos cognitivos y de comportamiento, permitiendo un contacto más inmediato vía telefónica, pero dificultando la accesibilidad a exploraciones clínica y neuropsicológica. La anamnesis vía telefónica, al paciente o sus familiares, es la única fuente de información a partir de la cual podemos construir nuestra sospecha diagnóstica y nuestra actuación médica más o menos urgente.

Bibliografía seleccionada

1. Uttley L, Carroll C, Wong R, Hilton DA, Stevenson M. Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of global incidence, prevalence, infectivity, and incubation. *Lancet Infect Dis.* 2020 Jan;20(1):e2-e10. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30615-2. PMID: 31876504.
2. Heckmann JG, Vachalova I, Vynogradova I, Schwab S. Dressing Apraxia as Initial Manifestation of Creutzfeldt-Jakob Disease. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements* (New York, N.Y.). 2020 Jul;10:14. DOI: 10.5334/tohm.72.
3. Francesca Lattanzio et al. Prion specific and surrogate CSF biomarkers in Creutzfeldt Jakob disease: diagnostic accuracy in relation to molecular subtypes and analysis of neuropathological correlates of p tau and A β 42 levels. *Acta Neuropathol* (2017) 133:559–578 DOI 10.1007/s00401-017-1683-0
4. Krasnianski A, Meissner B, Schulz-Schaeffer W, Kallenberg K, Bartl M, Heinemann U, Varges D, Kretzschmar HA, Zerr I. Clinical features and diagnosis of the MM2 cortical subtype of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol.* 2006 Jun;63(6):876-80. doi: 10.1001/archneur.63.6.876. PMID: 16769870



A CONTRARRELOJ... UN CASO DE DEMENCIA RÁPIDAMENTE PROGRESIVA

Autora Principal: **Silvina Espada Rubio.**

Supervisora: **María Elena Novillo López.**

Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid.

El término demencia rápidamente progresiva engloba todo cuadro clínico en el que se produce un deterioro de las funciones cognitivas de forma aguda o subaguda, con limitación de las actividades básicas de la vida diaria. Se presenta un caso clínico de un paciente con un deterioro cognitivo-motor de semanas de evolución.

Anamnesis

Varón de 72 años. Entre los antecedentes médicos más relevantes, destacan hipertensión arterial, dislipemia, exfumador, síndrome de apnea del sueño, neumopatía intersticial incipiente con nodulillos milimétricos probablemente benignos y úlcera duodenal.

Acude a Urgencias por primera vez en noviembre de 2020 por episodio de dificultad para la expresión del lenguaje autolimitado, en contexto de inicio de tratamiento con Diazepam por insomnio. Se realizan analítica sanguínea y TC craneal, sin alteraciones significativas. A las tres semanas, es remitido a consultas de Neurología desde Atención Primaria por deterioro progresivo. Refieren alteración progresiva del lenguaje, con dificultad para nombrar objetos y encontrar palabras, con imposibilidad para mantener una conversación, inestabilidad de la marcha, parestesias distales en manos, inquietud en miembros inferiores en reposo y fallos en memoria reciente. Previamente independiente para actividades de la vida diaria, pero actualmente requiere ayuda prácticamente para todas las actividades básicas. Además, asocia pérdida de peso de unos 10-12 kilos en los últimos meses, por lo que está en estudio en Medicina Interna. Ante empeoramiento significativo, se decide ingreso para estudio.

Exploración

Alerta, labilidad emocional, llora durante la entrevista. No comprende la mayoría de órdenes sencillas, con perseveraciones, lenguaje espontáneo con parafasias, bloqueos del lenguaje, nomina 0/4 objetos. Reflejo de amenaza presente bilateral, no colabora para campimetría por confrontación. MOEs con seguimiento sacádico, no restricciones, niega diplopía. Resto de pares craneales sin alteraciones. No claudica en maniobras antigravitatorias. Balance motor preservado 5/5 en las cuatro extremidades. Reflejos vivos simétricos salvo aquileos hipoactivos. Tono y trofismo normales, no fasciculaciones. No rigidez axial ni apendicular. Sensibilidad tactoalgésica normal. No disdiadocinesias. Marcha con leve aumento de la base. Romberg negativo.

Pruebas complementarias

Se realiza analítica sanguínea completa con hemograma, coagulación, bioquímica, determinación de vitaminas, estudio tiroideo, marcadores tumorales, serologías de VIH y sífilis, autoinmunidad y anticuerpos onconeuronales; objetivando únicamente un déficit de vitamina D (17 ng/ml), siendo el resto de determinaciones normales. En el estudio del LCR, se observa una leve hiperproteinorraquia (54.4 mg/dl), sin pleocitos. El

cultivo y la determinación de bandas oligoclonales son negativos. Se realiza RM craneal, en la que aparecen hallazgos compatibles con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob ([Figura 1](#)). En el EEG, se registra una actividad de fondo enlentecida y desorganizada, sobre la que aparecen ondas agudas generalizadas de aparición pseudoperiódica a 1 Hz (GPEDs) ([Figura 2](#)). Finalmente, se obtienen los resultados de la proteína 14-3-3 en LCR, que es positiva. Durante el ingreso, como parte del estudio, se realiza además un TC-body, sin lesiones sospechosas de malignidad.

Diagnóstico

Deterioro cognitivo-motor subagudo, con afecta-

ción predominantemente cortical. Probable enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica (neuroimagen y EEG compatibles, proteína 14-3-3 positiva).

Evolución

Durante el ingreso en Neurología, el paciente presenta una rápida progresión clínica, con empobrecimiento del lenguaje hasta llegar al mutismo, cierre ocular continuo, ataxia de la marcha, episodios severos de alteración conductual con marcada agresividad, hipocinesia y mioclones en las cuatro extremidades.

Con la progresión del cuadro y los hallazgos de los estudios, es compatible con prionopatía tipo

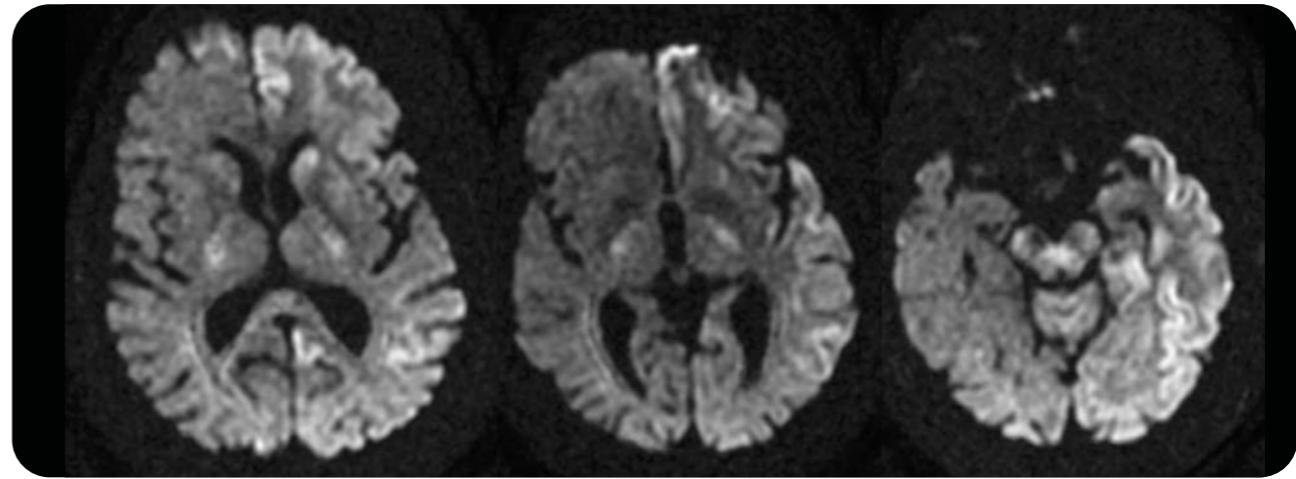


Figura 1. RM craneal (secuencia de DWI). Hiperintensidad de señal lineal difusa cortical hemisférica izquierda de predominio parasagital y frontotemporal, que afecta también a ambos núcleos caudados y región anterior de los núcleos lenticulares.

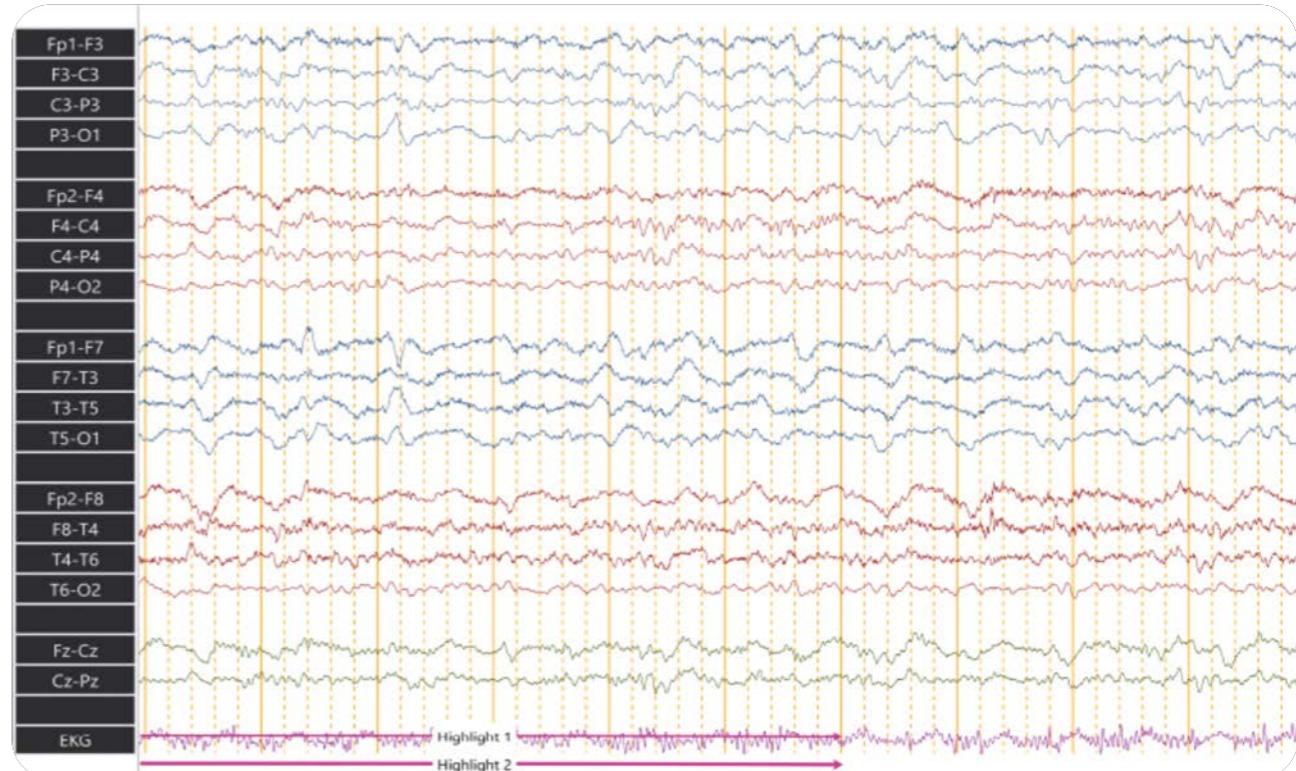


Figura 2. Electroencefalograma. Actividad de fondo enlentecida y desorganizada, sobre la que aparecen ondas agudas generalizadas de aparición pseudoperiódica a 1 Hz (GPEDs).

DISCUSIÓN

enfermedad de Creutzfeld-Jakob esporádica. Dada su situación, con dependencia absoluta, alta complejidad de cuidados y pronóstico vital infiusto, es trasladado a centro de cuidados paliativos no oncológicos, donde se produce éxitus a las pocas semanas.

Las posibles etiologías de la demencia rápidamente progresiva son muy variadas, lo que hace que el diagnóstico diferencial sea complejo y obligue a descartar múltiples entidades, entre las que se pueden mencionar enfermedades neurogenerativas, causas tóxico-metabólicas, vasculares, neoplásicas, enfermedades autoinmunes, infecciosas y enfermedades priónicas. Es de vital importancia en estos casos identificar las causas tratables para evitar secuelas en aquellos casos potencialmente reversibles; así como el impacto social, familiar y económico que conllevan estas enfermedades.

En este paciente en concreto; se pensó inicialmente en dos entidades. Dada la pérdida de peso, por la que estaba siendo estudiado en Medicina Interna con sospecha de neoplasia oculta, se pensó en una posible encefalitis paraneoplásica autoinmune, por lo que se realizaron las determinaciones analíticas de marcadores tumorales y anticuerpos onconeuronales, y estudio de BOC en LCR; así como un TC-body para descartar lesiones sugestivas de malignidad; presentando todas estas pruebas resultados normales. Por otra parte, se pensó en una prionopatía, por lo que se solicitó la determinación de proteína 14-3-3 en LCR. La RM craneal y el EEG son necesarias para el diagnóstico de cualquiera de las dos entidades; siendo sus resultados compatibles con enfermedad de Creutzfeld-Jakob. Igualmente, la progresión clínica del paciente, con la aparición de mioclonías, afasia, hipocinesia y alteración conductual, es muy sugestiva de esta entidad.

La enfermedad de Creutzfeld-Jakob se engloba dentro de las prionopatías. Según su adquisición, se han descrito cuatro tipos: esporádica, familiar, iatrógena o ECJ variante; siendo la más frecuente la esporádica (85-90% de los casos). Aunque el diagnóstico definitivo se realiza mediante estudio anatómopatológico (biopsia cerebral o necropsia), se considera que la enfermedad es probable si se cumplen al menos dos de los siguientes criterios clínicos: mioclonías, alteración visual o cerebelosa, disfunción piramidal o extrapiramidal, o mutismo acinético. Además, al menos debe haber hallazgos compatibles en una prueba complementaria: EEG con complejos periódicos de ondas agudas, proteína 14-3-3 positiva en LCR, y RM craneal con hiperintensidad en núcleos caudado o putamen y/o en al menos dos regiones corticales en secuencias de difusión o FLAIR. También se considera criterio diagnóstico de enfermedad probable una evolución clínica rápida con fallecimiento en menos de dos años.

Actualmente, no existe tratamiento específico, siendo únicamente candidatos a medidas de soporte y cuidados paliativos.

CONCLUSIÓN

La enfermedad de Creutzfeld-Jakob es una entidad a tener en cuenta en pacientes con demencia rápidamente progresiva, sobre todo en aquellos con progresión excepcionalmente rápida del déficit, que se acompañen de mioclonías. Sin embargo, a pesar de que la sospecha clínica sea elevada, es fundamental descartar previamente las causas de demencia que sean potencialmente reversibles con tratamiento; ya que esta entidad actualmente carece de tratamiento específico.

Bibliografía seleccionada

1. Zerr I, Hermann P. Diagnostic challenges in rapidly progressive dementia. *Expert Rev Neurother*. 2018;18(10):761-72.
2. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, Heinemann U, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeld-Jakob disease. *Brain*. 2009;132(Pt 10):2659-68.
3. Zerr I, Parchi P. Sporadic Creutzfeld-Jakob disease. *Handb Clin Neurol*. 2018;153:155-74.



CASO CLÍNICO

VARÓN DE 65 AÑOS CON AGRAFIA Y DISCALCULIA DE INICIO SUBAGUDO

Autora: Paloma Martín-Jiménez.
Coautora: Mariana-Isabel Muñoz-García.
Supervisora: Marta González-Sánchez.
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

La demencia rápidamente progresiva (DRP) consiste en un deterioro en más de un dominio cognitivo que progresa en menos de 1 a 2 años, asociado a deterioro funcional. Dentro del diagnóstico diferencial de las DRP se encuentran la etiología vascular, autoinmune, infecciosa, tóxico-metabólica o priónica, entre otras. Las enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer (EA), también se pueden presentar como una DRP. En concreto, las formas no amnésicas de la EA son las que cursan con más frecuencia como una DRP, suponiendo un reto diagnóstico comparada con la EA típica. Entre las variantes no amnésicas se incluye una forma de presentación visual conocida como atrofia cortical posterior (ACP)¹. A continuación presentamos un caso de DRP de inicio focal visuoconstructivo, en relación con una EA.

Anamnesis

Varón de 65 años, con antecedentes de HTA en tratamiento farmacológico y cardiopatía isquémica revascularizada, así como síndrome depresivo en tratamiento con sertralina. Tiene un nivel educativo bajo (no había ido al colegio), aunque sabía leer y escribir con soltura y hacer cálculos sencillos. Había trabajado como vendedor ambulante, ya jubilado. No presenta antecedentes familiares de deterioro cognitivo ni de otra enfermedad neurológica. Acude a nuestro centro traído por sus familiares, que objetivan un cuadro de inicio subagudo de unas 4-6 semanas de evolución de deterioro cognitivo-conductual progresivo asociado a cefalea de reciente comienzo, sin fiebre ni otras alteraciones a nivel sistémico o neurológico. El paciente presenta dificultades para manejar objetos cotidianos como los cigarrillos o el cepillo de dientes, así como para el vestido. Asimismo, muestra una pérdida marcada de la capacidad de escritura, con lectura preservada, y de la capacidad de cálculo, y episodios de desorientación espacial en el domicilio. Niegan fallos de memoria recientes marcados ni alteración en la memoria autobiográfica. No alteraciones en el lenguaje, aunque en algunas ocasiones presenta un discurso delirante, de contenido épico o místico. No alucinaciones visuales ni auditivas. Muestra ansiedad e insomnio desde el inicio del cuadro. Además, presenta un enlentecimiento en la marcha, siendo esta cautelosa, sin llegar a presentar caídas en domicilio. Como factor precipitante el paciente había sido desahuciado de su residencia habitual hacía 2 meses, por lo que había tenido que cambiar de domicilio.

Exploración

- Constantes en rango. Exploración general anodina.
- Funciones superiores (evaluación neuropsicológica reglada): consciente, leve inatención. Orientado en las tres esferas. Lenguaje normofluente sin elementos disfásicos ni disartria. Nominación correcta. Lectura de palabras y frases normal, con dificultad en

el reconocimiento de números. Agrafia (solo escribe palabras y números sencillos) y acalculia para operaciones simples. Alteración en memoria visual y verbal, que mejora con ayuda semántica. Abstracción levemente alterada. Alteración visuoconstructiva muy marcada (**Figura 1**). No agnosia visual ni desorientación derecha-izquierda. Alteración en funciones ejecutivas (fluencia, capacidad de inhibición). Apraxia ideatoria e ideomotora bilateral. No claros problemas emocionales, pero sí marcada desinhibición.

- Reflejo palmomentoniano leve bilateral, sin hemiciquete ni grasping. No ataxia óptica ni apraxia oculomotora. No datos de parquinsonismo. Resto de la exploración neurológica (incluyendo pares craneales, fuerza, sensibilidad y marcha) sin alteraciones reseñables.

Pruebas complementarias

- Analítica de sangre:** anodina, incluyendo vitaminas, serologías y perfil de autoinmunidad.
- Analítica de orina:** no patológica y tóxicos negativos.
- PCR SARS-CoV-2:** negativa.

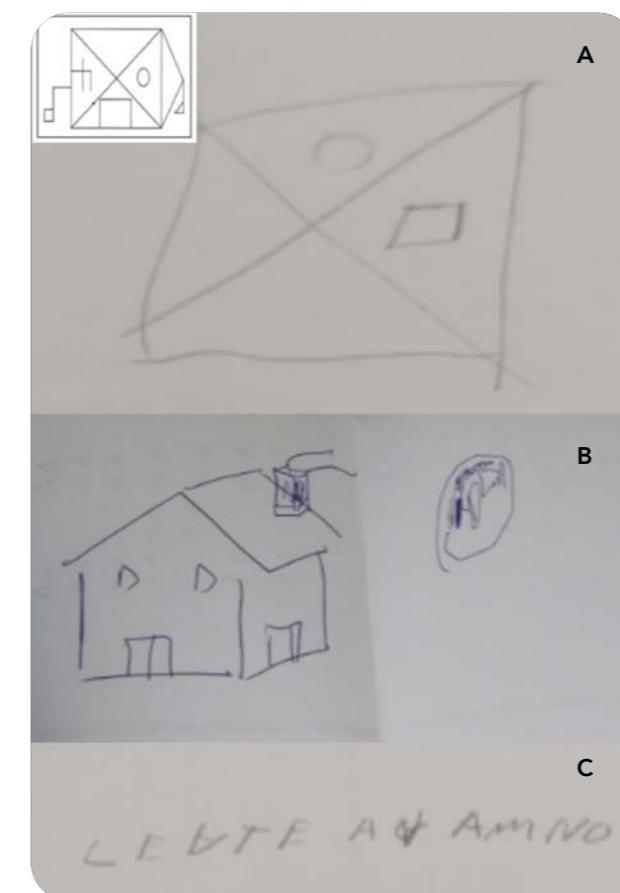


Figura 1. Ejemplos de alteración visuoconstructiva. A. Copia de la figura de Benson. B. Copia de la casa (a la derecha). C. Escritura del paciente.

- Radiografía de tórax:** no se objetivan consolidaciones ni infiltrados.
- ECG:** ritmo sinusal sin alteraciones reseñables.
- TAC craneal:** sin signos de patología aguda intracraneal.
- vRMN cerebral:** dentro de límites normales. No hay patología isquémica de pequeño vaso ni atrofia focal (**Figura 2**).
- vElectroencefalograma:** normal.
- vTAC toracoabdominopélvico:** sin datos de tumor a ningún nivel.
- vPunción lumbar:** presión de apertura 15 cmH2O. Citobioquímica normal. Citología sin alteraciones. Marcadores de EA en LCR: Abeta42: 553 pg/mL (punto de corte < 599 pg/mL), índice 42/40: 0,055 (< 0,069), tau total: 419 pg/ml (> 404 pg/mL), tau fosforilada: 60,9 pg/ml (> 56,5 pg/ml). Hallazgos compatibles con enfermedad de Alzheimer.
- PET FDG** (**Figura 3**). Discreto hipometabolismo parietooccipital bilateral y temporal izquierdo.

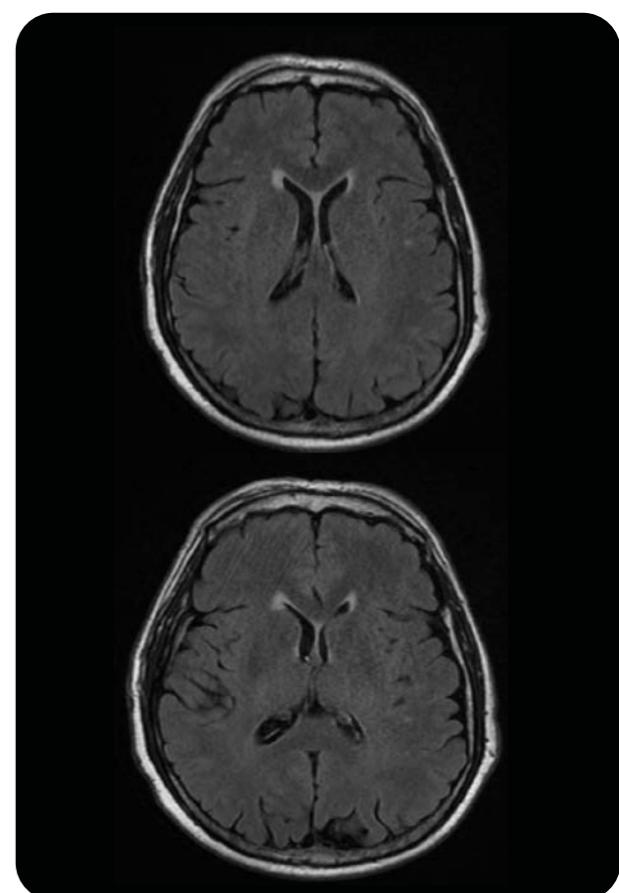


Figura 2. Cortes axiales de RMN cerebral. Secuencia Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR). No se observa atrofia focal ni otras alteraciones relevantes.

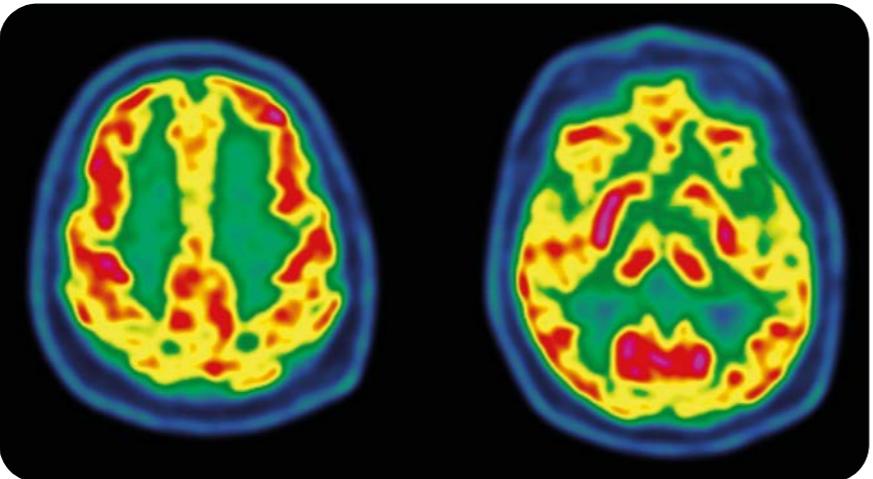


Figura 3. Cortes axiales de PET-FDG. Discreto hipometabolismo en regiones parietooccipitales de forma bilateral.

Diagnóstico

DRP de inicio focal (agrafia, discálculia, alteración visuoconstructiva y apraxia) en relación con una ACP variante parietal, probablemente debida a EA con apoyo de biomarcadores en LCR.

Evolución

A lo largo del ingreso el paciente se encuentra clínicamente estable, por lo que se decide alta a domicilio, pendiente de consulta de seguimiento por parte de Neurología y Psiquiatría. Se inicia donepezilo y trazodona, y se gestionan ayudas sociales.

DISCUSIÓN

La ACP es un síndrome clínico-radiológico en el que se produce una alteración del procesamiento visual cortical y de otras funciones corticales posteriores, debido a una atrofia progresiva en los lóbulos occipital, parietal y temporal posterior². Supone aproximadamente el 5% de todos los casos de EA, que es su principal causa, y el 13% de los casos de EA de inicio precoz (< 65 años). Si bien es cierto que las formas no amnésicas de la EA suelen tener un curso más rápido, es infrecuente el inicio como una DRP, como es el caso de nuestro paciente³. Distintos estresores como el desahucio y el cambio de domicilio podrían haber contribuido a precipitar el curso clínico de un cuadro neurodegenerativo previamente paucisintomático.

Si bien es cierto que la ACP se relaciona en un alto porcentaje de los casos con la EA, también puede deberse a otras enfermedades, incluyendo la degeneración corticobasal, la enfermedad por cuerpos de Lewy o la enfermedad priónica. El uso de biomarcadores en LCR o por imagen de EA ayuda al diagnóstico diferencial con estas entidades. En nuestro caso ante la ausencia de otra etiología explicable, el descenso de Abeta42 y el aumento de tau total y tau fosforilada en LCR son muy indicativos de EA.

Las técnicas de neuroimagen suelen mostrar patrones concordantes con la clínica, como son la atrofia en lóbulos occipitales y parietales en comparación con controles y pacientes con EA típica, mientras que los volúmenes hipocampales suelen estar relativamente preservados. Sin embargo, si existe una fuerte sospecha clínica, la ausencia de atrofia parietooccipital no excluye el diagnóstico. En casos dudosos se puede recurrir al PET-FDG, que demuestra hipometabolismo en el córtex parietooccipital, como ocurre en nuestro paciente^{4,5}.

CONCLUSIÓN

La ACP es una variante focal no amnésica de EA, poco común y frecuentemente infradiagnosticada. Aunque es poco frecuente, se puede manifestar como una DRP. Es impor-

tante conocer esta entidad de cara a establecer un diagnóstico precoz y proporcionar el apoyo terapéutico y sociosanitario adecuado. El desarrollo de biomarcadores facilita el diagnóstico de la causa subyacente, con el objetivo de predecir mejor el curso clínico de la enfermedad.

Bibliografía seleccionada

1. Mendez MF, Monserratt LH, Liang L-J, Chavez D, Jimenez EE, Maurer JJ, et al. Neuropsychological Similarities and Differences Between Amnestic Alzheimer's Disease and its Non-Amnestic Variants. *J Alzheimers Dis.* 2019;69(3):849-55.
2. Prasad S, Dinkin M. Higher Cortical Visual Disorders. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2019;25(5):1329-61.
3. Schott JM, Crutch SJ. Posterior Cortical Atrophy. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2019;25(1):52-75.
4. Crutch SJ, Lehmann M, Schott JM, Rabinovici GD, Rossor MN, Fox NC. Posterior cortical atrophy. *Lancet Neurol.* 2012;11(2):170-8.
5. Holden SK, Bettcher BM, Pelak VS. Update on posterior cortical atrophy. *Curr Opin Neurol.* 2020;33(1):68-73.



CEFALEAS



Las cefaleas son uno de los motivos de consulta estrella en Neurología. Por su frecuencia, por su repercusión funcional, por las dudas que despiertan en médicos de atención primaria, de urgencias y otros muchos especialistas. El diagnóstico va a ser fundamentalmente clínico, lo que requiere un conocimiento profundo de las cefaleas primarias y agilidad en la detección de signos de alarma que las pongan en duda.

La preocupación por no detectar a tiempo las cefaleas secundarias genera un exceso de pruebas complementarias, inquietud en los pacientes y confusiones en las medidas terapéuticas. Por otro lado, muchos pacientes pueden recibir tratamiento sintomático sin un diagnóstico correcto, lo que puede dar lugar a la cronificación del dolor, abuso de analgésicos y repercusión en calidad de vida y funcionalidad.

Por todo esto, la valoración neurológica sigue siendo el abordaje fundamental en los pacientes con cefaleas. Más allá del diagnóstico clínico adecuado, el manejo terapéutico puede ser muy complejo, y requerir de probar diferentes pautas, valorar sinergias entre fármacos de distintos grupos terapéuticos e incluso tratamientos no farmacológicos invasivos en casos especialmente refractarios.

Los casos de esta edición nos muestran una cara menos conocida de las cefaleas, en este caso secundarias. Por un lado, descubriremos el valor de tratamientos alternativos de las algias craneales graves, como la gamma knife en la neuralgia del trigémino refractaria. También descubriremos una causa poco común de cefalea, con síntomas asociados potencialmente graves y necesidad de tratamientos específicos y manejo multidisciplinar.

Esperamos que los disfruten y que sean útiles en la práctica clínica del día a día.

Dra. Araceli Alonso Cánovas.
Vicepresidenta de la Junta Directiva de la AMN

INTRODUCCIÓN

CEFALEA Y DISMINUCIÓN PROGRESIVA DE AGUDEZA VISUAL EN UNA MUJER DE 45 AÑOS

Autora Principal: Mariana Isabel Muñoz García.

Coautora: Paloma Martín Jiménez.

Supervisor: Marta González Sánchez.

Hospital Universitario 12 de octubre, Madrid.

La cefalea es una patología neurológica frecuente en nuestra práctica clínica diaria. Existen datos clínicos o hallazgos exploratorios "de alarma" que deben hacer sospechar un origen secundario de la misma, como son un ojo doloroso o un fondo de ojo patológico, entre otros¹. Estos hallazgos obligan a realizar una exploración neurooftalmológica más completa.

La asociación de cefalea y uveítis (sobre todo posterior) y/o vasculitis retiniana debe hacernos pensar en un síndrome uveomenígeo, y plantear un diagnóstico diferencial amplio, abarcando enfermedades infecciosas y sistémicas autoinmunes². Entre los diagnósticos posibles, aunque poco frecuente, se encuentra el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)³. Se trata de una enfermedad autoinmune granulomatosa mediada por células T CD4+ cuya diana son los antígenos melanocíticos, que se encuentran principalmente en el ojo, el sistema nervioso central, el oído interno y la piel⁴. El síndrome de VKH representa hasta el 20% de los casos de uveítis en razas asiáticas o hispánicas. Es hasta dos veces más frecuente en mujeres que en hombres y se presenta principalmente entre los 20-50 años, aunque puede ocurrir a cualquier edad⁴. Presentamos un caso de síndrome de VKH en una paciente hispana.

Anamnesis

Mujer de 45 años, natural de Ecuador, con antecedentes de obesidad e hipoacusia en el oído izquierdo desde el nacimiento, sin historia previa de cefaleas. Acude a urgencias por cefalea y alteración visual en ambos ojos de un mes de evolución. El cuadro se inicia con dolor periorcular frontal derecho constante, de alta intensidad y características pulsátils, asociado a foto, sonofobia y náuseas sin vómitos. Además, presenta enrojecimiento ocular y visión borrosa en el ojo derecho, con un escotoma central. El dolor y las molestias oculares ceden en 1 semana tras analgesia oral, antibiótico y ciclopelíjico tópico.

Dos semanas después presenta cefalea periorcular frontal izquierda que progresó hasta convertirse en holocraneal continua, pulsátil, de mayor intensidad a la previa, con empeoramiento con el decúbito y los esfuerzos. Asocia en los momentos en los que es más intensa acúfenos en el oído derecho, sin hipoacusia. La cefalea cede parcialmente con analgesia. Además, nota pérdida progresiva de agudeza visual del ojo izquierdo, inicialmente "como una neblina", y posteriormente estableciéndose una mancha negra en el campo visual nasal izquierdo. Comenta sensación distérmica sin fiebre termometrada. El resto de la anamnesis por sistemas es negativa. Niega exposiciones epidemiológicas relevantes (no picadura de garrapata, no relaciones sexuales de riesgo).

CASO CLÍNICO

Exploración

- General/Neurológica:** Afebril, normotensa. No manchas en piel sugestivas de vitíligo o poliosis. FFSS normales. PPCC: Campimetría OI con escotoma central. DPAR izquierdo. MOEs sin restricciones, dolorosos, no diplopía. Reflejo corneal conservado bilateral. Resto normal. Motor normal. Sensibilidad conservada. No dismetría. Marcha normal.
- Oftalmológica:**
 - Cámara anterior OI: hiperemia conjuntival 360°, Tyndall positivo.
 - AV: OD 0,7, con agujero estenopeico 0,9. OI: cuenta dedos a 4 m.
 - FO OD: papila, mácula y árbol vascular normal. Dudosas zonas de isquemia retiniana en retina equatorial nasal (se observa zona parcheada).
 - FO OI: papila con bordes difuminados. Múltiples zonas de isquemia retiniana en toda la retina (polo posterior y equatorial) con respecto de retina periférica, líquido subretiniano al final de la arcada temporal superior. No segmentación vascular. No hemorragias.

Pruebas complementarias

Laboratorio

- Analítica sanguínea:** Bioquímica normal. Hemograma normal. VSG 30 mm, FR normal. Perfil autoinmunidad negativo, Ac antifosfolípidos negativos, complemento normal. ECA normal. Perfil tiroideo, vitamina B12, ácido fólico, vitamina A y E normales.
- Serologías:** Borrelia IgG: ELISA positivo con Western Blot negativo (falso positivo). To-

xoplasma, VVZ IgG y P. treponémica, IGRA, VIH, VHC, VHB negativos.

- Orina:** Proteínas negativas, sedimento normal.
- Punción lumbar:** Presión de apertura 20 cmH2O. Glucosa 61 mg/dL, proteínas 0,25 g/L, hematíes 38 céls/μL, leucocitos 0 céls/μL, no xantocrómico. Microbiología negativa.

Imagen

- Radiografía torácica:** normal, sin infiltrados o adenopatías hilares.
- ECG en ritmo sinusal:** sin alteraciones de la repolarización.
- TC craneal urgente (Figura 1):** Engrosamiento en polo posterior del ojo izquierdo, sin otras alteraciones.
- RMN Cerebral (Figura 1):** exploración convencional de cráneo sin hallazgos patológicos significativos. Ocupación por un material, en forma de semiluna, sin captación de contraste en la cámara posterior del globo ocular izquierdo que puede estar en relación con contenido referido en el fondo de ojo (desprendimiento neurosensorial).
- Tomografía de coherencia óptica (OCT) (Figura 2) OD:** perfil foveal conservado, con pliegues coriorretinianos. OI: Desprendimiento neurosensorial de retina subfoveal y en zonas espaciadas del polo posterior, con presencia de líquido subretiniano.

Diagnóstico

Cuadro subagudo de meningismo, tinnitus y uveítis posterior bilateral de predominio izquierdo en relación con un síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada incompleto.

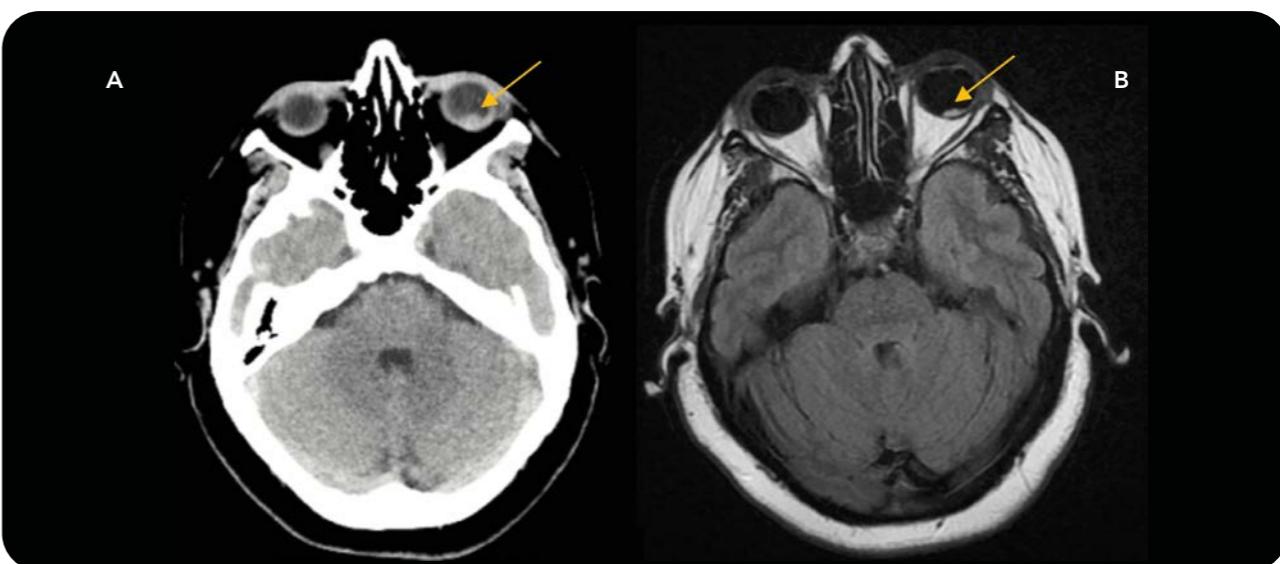


Figura 1. A: TC Craneal y B: RMN Cerebral. corte axial, Secuencia FLAIR. Lesión ocupante de espacio en la cámara posterior del globo ocular izquierdo (flechas).

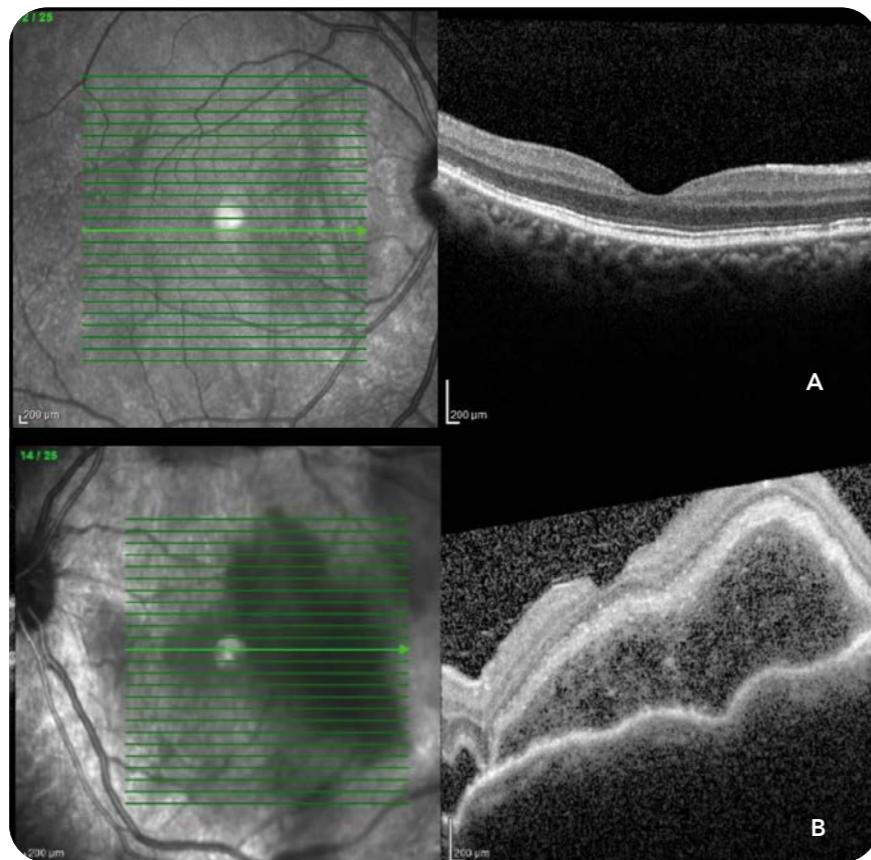


Figura 2. Tomografía de coherencia óptica. A: ojo derecho. Imagen normal. B: ojo izquierdo. Se observa el desprendimiento neurosensorial de la retina.

Evolución

Se inició tratamiento con metilprednisolona IV (3 bolos de 500 mg), seguido de tratamiento oral con prednisona a 1 mg/kg, con posterior pauta descendente. Tras el inicio del tratamiento, la cefalea de la paciente remitió. En el seguimiento, se objetivó una mejoría importante de la agudeza visual tras 1 mes, con recuperación en el ojo izquierdo (AV 0,8). En la OCT de seguimiento desaparecieron los pliegues coriorretinianos en OD, persistiendo en el OI, con resolución del desprendimiento neurosensorial de la retina. Se completó el estudio con tipificación de HLA, que resultó negativo para los alelos DRB1*04:05 y DQB1*04.

DISCUSIÓN

Tras descartar datos de una enfermedad autoinmune sistémica o infecciosa con debut oftalmológico y teniendo en cuenta los hallazgos en el fondo de ojo y la OCT, la primera posibilidad diagnóstica fue una enfermedad de VKH.

El síndrome de VKH cursa de manera típica en cuatro fases, siendo la primera una fase prodrómica en la que se observa la afectación neurológica. La cefalea con afectación del estado general y meningismo, el tinnitus y la pleocitosis en el LCR (presente en hasta el 80% de los casos) forman parte de los criterios diagnósticos de la enfermedad. Además de forma ocasional, se han descrito otros datos de afectación neurológica como neuropatías craneales o mielitis transversa⁴. En la fase posterior uveítica se observan los hallazgos oftalmológicos típicos descritos en este caso. La presencia de desprendimientos de retina serosos tiene un valor predictivo positivo de casi el 100%⁴.

Posteriormente existe una fase convaleciente en la que es característica la despigmentación de tegumentos (poliosis vitílico) y alopecia, y tras ello, una fase crónica-recurrente con una uveítis granulomatosa resistente al tratamiento. En nuestro caso, la ausencia de estos hallazgos típicos en tegumentos, característicos de una fase más avanzada de la enfermedad, hacen que se considere un síndrome de VKH incompleto^{3,4}. El tratamiento con corticoides puede detener el curso clínico de la enfermedad, por lo que el diagnóstico precoz es de gran importancia^{3,4}.

CONCLUSIÓN

La enfermedad de VKH es una entidad poco frecuente y con escasa repercusión en las consultas y urgencias neurológicas. Se debe considerar el diagnóstico en pacientes con cefalea, disminución de agudeza visual y datos de uveítis en el fondo de ojo. La realización de una punción lumbar permite descartar una inflamación asociada en el LCR. El tratamiento temprano con corticoterapia permite una mejoría del pronóstico clínico de estos pacientes.

Bibliografía seleccionada

- Do TP, Remmers A, Schytz HW, Schankin C, Nelson SE, Obermann M, et al. Red and orange flags for secondary headaches in clinical practice: SNNOOP10 list. Vol. 92, Neurology. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 134–44.
- Rosenbaum JT. Uveitis: Etiology, clinical manifestations, and diagnosis. uptodate.org; 2020.
- Street D, Birmingham Hospitals W, Street D, Sivaguru A, Sreekantam S, Mollan susan P. Vogt-Koyanagi-Harada disease. Pr Neurol. 2019;19:364–7.
- Lueck CJ, Lueck CJ. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome: what neurologists need to know. Pr Neurol. 2019;19:278–81.
- Bernard A, Seve P, Abukhashab A, Roure-Sobas C, Boibieux A, Denis P, et al. Lyme-associated uveitis: Clinical spectrum and review of literature. Eur J Ophthalmol. 2020 Sep 1;30:874–85.



INTRODUCCIÓN

GAMMA KNIFE EN LA NEURALGIA DEL TRIGÉMINO. UN TRATAMIENTO NOVEDOSO PARA UNA ENFERMEDAD CLÁSICA

Autora: **Lucía Sánchez Casado.** Médico residente.

Adjunto supervisor: **Javier Díaz De Terán Velasco.**

Médico adjunto.

Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Aunque el tratamiento médico con carboxamidas y otros fármacos para el dolor neuropático suele ser efectivo en el control sintomático de la neuralgia del trigémino (NT), la comorbilidad, la polifarmacia y los cambios farmacodinámicos y farmacocinéticos asociados a la edad avanzada en ocasiones limitan su uso. El siguiente escalón terapéutico lo constituyen las terapias invasivas. La cirugía de descompresión microvascular (de Janetta) es la más efectiva y clásica representante de este grupo. La radiocirugía estereotáctica con bisturí de rayos gamma (Gamma Knife) está adquiriendo protagonismo, al presentarse como una alternativa mínimamente invasiva para la NT refractaria, así como para la NT recurrente tras una intervención quirúrgica, especialmente en pacientes ancianos.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 82 años que realiza seguimiento en la Unidad de cefaleas porque desde hace más de diez años presenta episodios de dolor neurálgico en territorio de la tercera rama del trigémino derecho, sobre todo desencadenados con los trigger habituales como hablar, masticar, afeitarse etc.

Entre sus antecedentes médicos destacan hipertensión arterial e hipercolesterolemia, un ictus lacunar talámico izquierdo (sin secuelas), tuberculosis en la juventud y un carcinoma de próstata curado mediante prostatectomía radical. Es independiente para las actividades básicas de la vida diaria y no presenta deterioro cognitivo.

Tanto la exploración neurológica como la general son anodinas salvo por la capacidad de desencadenar el dolor de la neuralgia en V2-3 mediante la palpación en encía superior derecha y un dolor leve en la articulación temporomandibular derecha.

En la resonancia magnética (RM) cerebral con cortes finos de fosa posterior (secuencia FIESTA) se localizan ambos nervios trigéminos, apreciándose compresión del nervio trigémino derecho con la arteria cerebelosa superior ipsilateral (**Figura 1**).

Tras todo lo anterior, se confirma el diagnóstico de neuralgia de la tercera rama del nervio trigémino derecho puramente paroxística atribuida a compresión neurovascular.

Durante su seguimiento se intentan múltiples terapias farmacológicas: Carbamazepina 200 mg (1-1-1), Gabapentina 400 mg (1-1-1), Amitriptilina 25 mg (0-0-1), Eslicarbazepina 800 mg (0-0-1), Zonisamida 25 mg (1-0-1) y Baclofeno 10 mg (1-1-1), llegando a asociar hasta tres de estos fármacos, con escasa mejoría y debiendo suspender algún de ellos por intolerancia. En 2018 se inicia tratamiento

con OnabotulinumtoxinA 50-75 UI. Inicialmente presenta mejoría tanto en la frecuencia como en la intensidad de los episodios pero dicho tratamiento pierde eficacia a los pocos meses. El paciente es valorado en la Unidad del Dolor, donde se realiza bloqueo del ganglio de Gasser mediante radiofrecuencia en dos ocasiones; en 2016, refiriendo buena respuesta al procedimiento, y posteriormente en 2019, sin mejoría.

Habiendo agotado prácticamente todas las posibilidades terapéuticas conservadoras y continuando el paciente con paroxismos de dolor grave frecuentes se decide pasar a las terapias invasivas. Por su edad y comorbilidades no se considera un candidato adecuado para la descompresión microvascular por lo que junto al servicio de Oncología Radioterápica se decide realizar radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife. El procedimiento tiene

lugar en julio de 2019. Previamente se realiza otra RM cerebral en condiciones estereotácticas para determinar con la mayor exactitud posible la localización exacta del nervio y el punto de su recorrido que será el objetivo terapéutico. Se administra una dosis máxima es de 80 Gy. Como estructuras críticas se considera el tronco cerebral, que recibe una dosis menor de 10 Gy (**Figura 2**). El procedimiento cursa sin incidencias.

Tas ello se mantiene el mismo tratamiento médico pero el paciente refiere espectacular mejoría clínica desde el procedimiento, con paroxismos de dolor muy ocasionales y de escasa intensidad (EVA 3/10). Es posible comenzar una desescalada en el tratamiento farmacológico, consiguiendo una buen respuesta clínica únicamente con Eslicarbazepina 800 mg (0-0-1) y Baclofeno 10 mg (1-1-1).

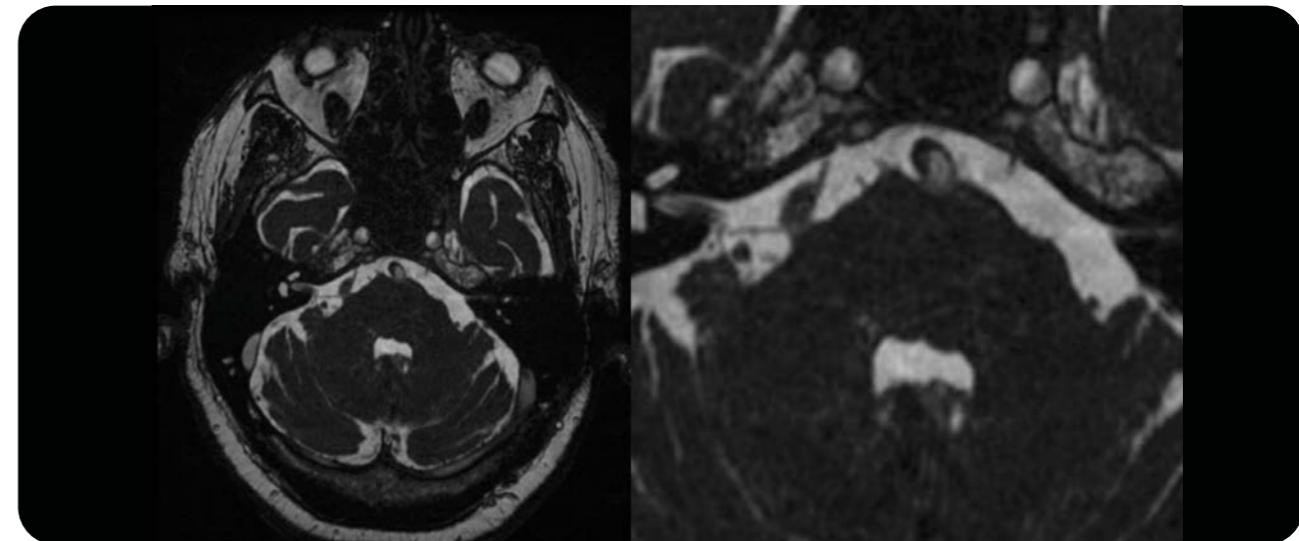


Figura 1. RM cerebral con secuencia FIESTA. Compresión del nervio trigémino derecho con la arteria cerebelosa superior derecha.

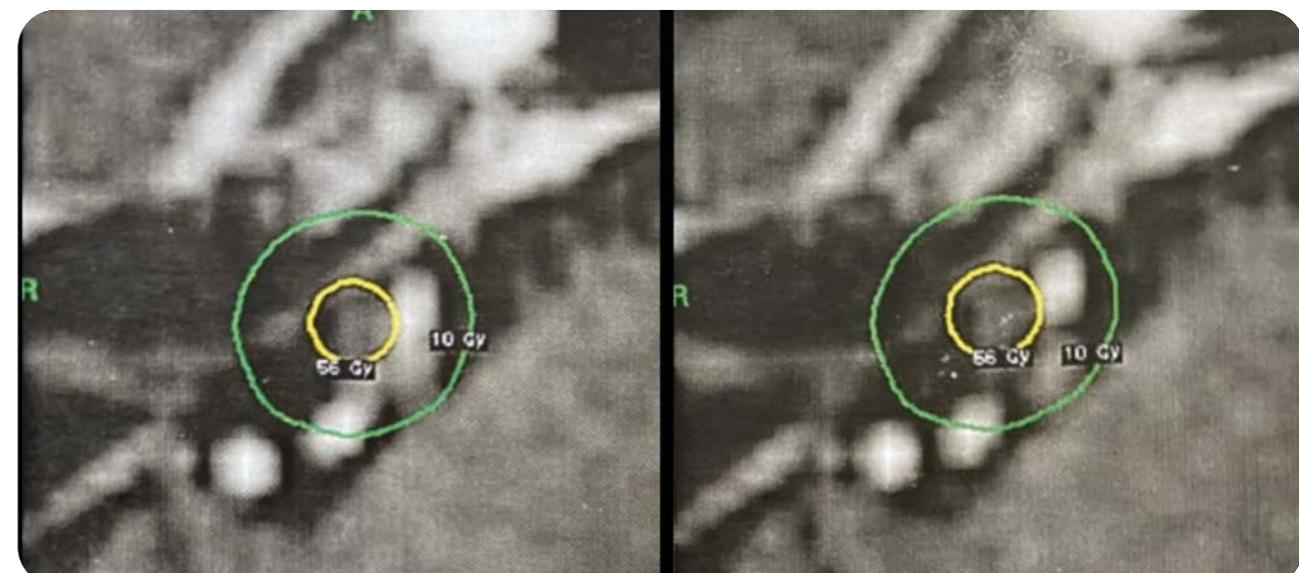


Figura 2. Radiocirugía estereotáctica con bisturí de rayos gamma (Gamma Knife) sobre nervio trigémino derecho en región retrogasseraiana.

DISCUSIÓN

La neuralgia del trigémino (NT) es definida por la Clasificación internacional de cefaleas¹ como un trastorno de dolor neuropático crónico caracterizado por episodios de dolor eléctrico unilaterales en la distribución de una o más divisiones del nervio trigémino. Se considera una de las neuralgias más frecuentes en la población adulta, siendo más común en personas de edad avanzada y en mujeres. La NT clásica, que es la más común, se produce por compresión de la raíz del nervio por una estructura vascular intracraneal (generalmente la arteria cerebelosa superior).

Aunque el tratamiento depende de la etiología y la gravedad, la terapia farmacológica es altamente eficaz². Carbamazepina, fenitoína, baclofeno y gabapentina son los fármacos con mayor evidencia científica. Sin embargo, no son útiles en todos los pacientes y no están exentos de efectos secundarios, siendo esto especialmente importante en ancianos. La edad se acompaña de cambios fisiológicos que afectan a la farmacocinética de los medicamentos (menor metabolismo por disminución de enzimas hepáticas, función renal disminuida, menor tasa de albúmina y menor volumen de distribución) y a su farmacodinámica (mayor sensibilidad a los efectos terapéuticos y adversos, especialmente sobre el sistema nervioso central). Además, la mayor morbilidad de las personas mayores conduce a la polifarmacia y a una mayor incidencia de interacciones farmacológicas. Por último, los ensayos clínicos y las guías terapéuticas avalan recomendaciones basadas en pacientes prototipo, donde los ancianos se encuentran escasamente representados.

Cuando no se logra un adecuado control sintomático se recurre a las terapias invasivas³. La descompresión microvascular, popularizada por Jannetta, es un procedimiento efectivo pero no aplicable en pacientes de edad avanzada o con pluripatología. La radiocirugía estereotáctica surgió hace unos años como una opción mínimamente invasiva para pacientes con NT refractaria no candidatos a un procedimiento neuroquirúrgico. La radiocirugía con bisturí de rayos gamma utiliza un equipo especializado capaz de centrar cientos de haces de radiación pequeños sobre un punto con precisión submilimétrica. Si bien cada haz tiene muy poco efecto, el lugar donde se encuentran todos los haces recibe una dosis fuerte de radiación, lo que puede utilizarse con fines terapéuticos en patologías intracraneales diversas.

CONCLUSIÓN

La radiocirugía estereotáctica con bisturí de rayos gamma (Gamma Knife) es una interesante opción para la NT refractaria dada su baja tasa de complicaciones y alta tasa de éxito. Con el tiempo, los avances técnicos han mejorado su seguridad y efectividad, siendo cada vez más utilizada en los pacientes que no pueden someterse a microdescompresión vascular debido a comorbilidades médicas o edad y en aquellos que rechazan la terapia invasiva.

Bibliografía seleccionada

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia Int J Headache*. enero de 2018;38(1):1-211.
2. Bendtsen L, Zakrzewska JM, Heinskou TB, Hodaie M, Leal PRL, Nurmikko T, et al.
3. Cruccu G, Di Stefano G, Truini A. Trigeminal Neuralgia. *N Engl J Med*. 20 de agosto de 2020;383(8):754-62.

Advances in diagnosis, classification, pathophysiology, and management of trigeminal neuralgia. *Lancet Neurol*. septiembre de 2020;19(9):784-96.



ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES



La atención a las enfermedades desmielinizantes ha adquirido un papel muy destacado en la actividad de los neurólogos, tanto por el importante, y creciente, volumen de pacientes que padecen esclerosis múltiple, como por los importantes avances en los tratamientos de que disponemos. Estamos asistiendo a nuevas redefiniciones de patologías como la neuromielitis óptica o la enfermedad por anticuerpos anti MOG, y uno de los retos que se nos presentan ante estos casos es distinguir entre una esclerosis múltiple y estas otras entidades.

Sin embargo, y a pesar de la elevada prevalencia de estas enfermedades, no debemos olvidar que existen otras que pueden presentarse con manifestaciones clínicas y radiológicas similares, pero que tienen etiologías distintas y pueden requerir enfoques terapéuticos diferentes.

En esta edición, los casos incluidos en la categoría de enfermedades desmielinizantes corresponden a cuadros con diagnósticos alternativos. Se presenta a una paciente con encefalitis postvacunal, como forma de encefalomielitis aguda diseminada con presentación atípica. Hay un ejemplo de neuropatía óptica en relación con lúes, con una interesante descripción de los hallazgos de ecografía en el estudio de estos cuadros y su utilidad en el diagnóstico y seguimiento. Tenemos un ejemplo de otra enfermedad clásica, la sarcoidosis, que supone con frecuencia un importante reto diagnóstico por las diversas manifestaciones clínicas con las que se presenta. Hay un caso de déficit de cobalamina con hallazgos analíticos atípicos y que se ha podido diagnosticar gracias a un método clínico adecuado y al conocimiento de la enfermedad. Se incluye también un caso de CADASIL, enfermedad genéticamente determinada que causa clínica vascular, pero que también puede asociarse a lesiones con características inflamatorias, lo que puede suponer un importante problema diferenciación con una esclerosis múltiple. Y por último se presenta un caso de coexistencia de esclerosis múltiple y una enfermedad genéticamente determinada como es la enfermedad de Friedreich, en una paciente con ataxia, que nos hace reflexionar en la posibilidad de coexistencia de dos entidades y en la dificultad para atribuir los síntomas clínicos a una u otra de estas entidades.

Esperamos que estos casos les parezcan interesantes, y que disfruten y aprendan con su lectura, como hemos hecho nosotros.

Dra. María Rabasa Pérez
Vocal de la Junta Directiva de la AMN

DESAFIANDO LA NAVAJA DE OCKHAM: CÓMO IR UN PASO MÁS ALLÁ

Autores: Juan Luis Chico García; Fernando Rodríguez Jorge; Susana Sainz de la Maza Cantero.

Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Ante un paciente con sintomatología neurológica focal, el cuadro clínico y los resultados analíticos y de las pruebas de imagen permiten establecer una sospecha diagnóstica que agrupe todos los hallazgos. Sin embargo, en ocasiones no es solo una entidad lo que hay detrás de la sintomatología de nuestro paciente y hay que tener un elevado índice de sospecha para que algunas entidades importantes no pasen desapercibidas en presencia de otras patologías. Presentamos un caso en el que dos enfermedades neurológicas con relativa baja frecuencia coexisten en la misma paciente.

Anamnesis

Una mujer de 34 años presentó un cuadro progresivo de 24 horas de evolución de disminución de la agudeza visual en ojo derecho, asociado dificultad para distinguir los colores, sin dolor.

Tenía como antecedentes familiares destacables que su padre estaba en seguimiento por una esclerosis múltiple y su hermana por una ataxia de Friedreich, diagnosticada esta última a los 15 años de edad. Como antecedentes personales, había presentado a los 29 años, un cuadro de vértigo de varias semanas de duración, persistiendo posteriormente una sensación de inestabilidad de la marcha subjetiva. Meses más tarde, presentó un cuadro agudo de diplopia con déficit de abducción del ojo derecho, por el cual había sido estudiada mediante RM craneal, que mostraba 2 lesiones PV inespecíficas, aunque sugestivas de enfermedad desmielinizante. Fue tratada con 5 bolos de 1g de metilprednisolona iv, con resolución completa. A los 33 años, presentó un episodio de hemihipoestesia izquierda. Una RM cervical no mostró lesiones. Recibió también tratamiento con bolos de 1g de metilprednisolona, con resolución de la sintomatología.

Exploración física

Exploración neurológica: Fondo de ojo con palidez papilar temporal derecha. AV 20/50 en OD con escotoma central y discromatopsia; OI normal. No DPAR. Disartria leve. Pares craneales normales. Fuerza y sensibilidad normal. Reflejos normales, RCP extensor bilateral. Ataxia leve de la marcha con tandem inestable pero posible. Dismetria leve de MSI y de MID con disinergia de los otros 2 miembros. Urgencia miccional con incontinencia ocasional. Fatiga leve.

Pruebas complementarias

- Analítica sanguínea con perfil metabólico, vitaminas, serologías y autoinmunidad:** sin alteraciones destacables.
- Punción lumbar:** 4 leucocitos, 0 hematíes, glucosa 59, proteínas 0,30. BOC IgG positivas e IgM positivas lípido-específicas en LCR, no presentes en suero.

• **RM craneal:** Se aprecian 6 lesiones de sustancia blanca (2 periventriculares, 1 en fosa posterior y el resto subcorticales). No muestran realce con gadolinio.

• **Estudio genético:** presencia de dos alelos expandidos en el intrón 1 del gen de la Frataxina. Se detecta un alelo expandido de aproximadamente 400 repeticiones, sin poderse confirmar el tamaño del otro alelo expandido. Positivo para ataxia de Friedreich.

Diagnóstico

- Episodios de focalidad neurológica en distintas localizaciones de características inflamatorias, con criterios de diseminación en tiempo y en espacio de McDonald 2017 y presencia de BOC en LCR: esclerosis múltiple remitente recidivante.
- Cuadro de ataxia progresiva de la marcha asociado a expansión de tripletes de GAA: Ataxia de Friedreich.

Tratamiento y evolución

Durante los brotes agudos, se administraron bolos de 1g de metilprednisolona iv. Ante el diagnóstico de esclerosis múltiple por criterios de McDonald 2017, se inició tratamiento con Dimethylfumarato, con buena tolerancia. Desde entonces, la paciente se encuentra libre de actividad clínico-radiológica. Desde el punto de vista de la ataxia, ha mantenido progresando muy lentamente la sensación de inestabilidad, sin notar repercusión funcional evidente.

DISCUSIÓN

La paciente que describimos supone un reto diagnóstico, si bien algunas pistas en la historia resultaron cruciales para detectar dos enfermedades neurológicas distintas, con importantes implicaciones diagnósticas, terapéuticas y pronósticas. En la literatura no hemos encontrado descritos otros casos con coexistencia de estas dos entidades.

En nuestro caso, la paciente presentó varios eventos de déficits neurológicos agudos-subagudos, compatibles con brotes de su enfermedad desmielinizante. Entre sus antecedentes figuraba un episodio de vértigo que, en el contexto de la sospecha de una esclerosis múltiple, planteaba el diagnóstico diferencial con un potencial brote inicial con una progresión posterior frente a una ataxia progresiva en el contexto de una enfermedad genética. En este sentido, el antecedente de una hermana con ataxia de Friedreich podría ponernos en alerta para hacer un estudio genético en la paciente que presentamos. Por otro lado, el curso de una enfermedad en brotes asociado a lesiones típicas de enfermedad desmielinizante en resonancia y bandas oligoclonales en LCR, orienta a pensar en una esclerosis múltiple, dado que cumple criterios de McDonald 2017¹.

El diagnóstico correcto en esta paciente resultaba complicado. La ataxia de Friedreich es una enfermedad rara que presenta un importante retraso diagnóstico, más acentuado en los pacientes de inicio más tardío². En el caso que presentamos esto se complicaba por la presencia de otra enfermedad que podría presentar mani-

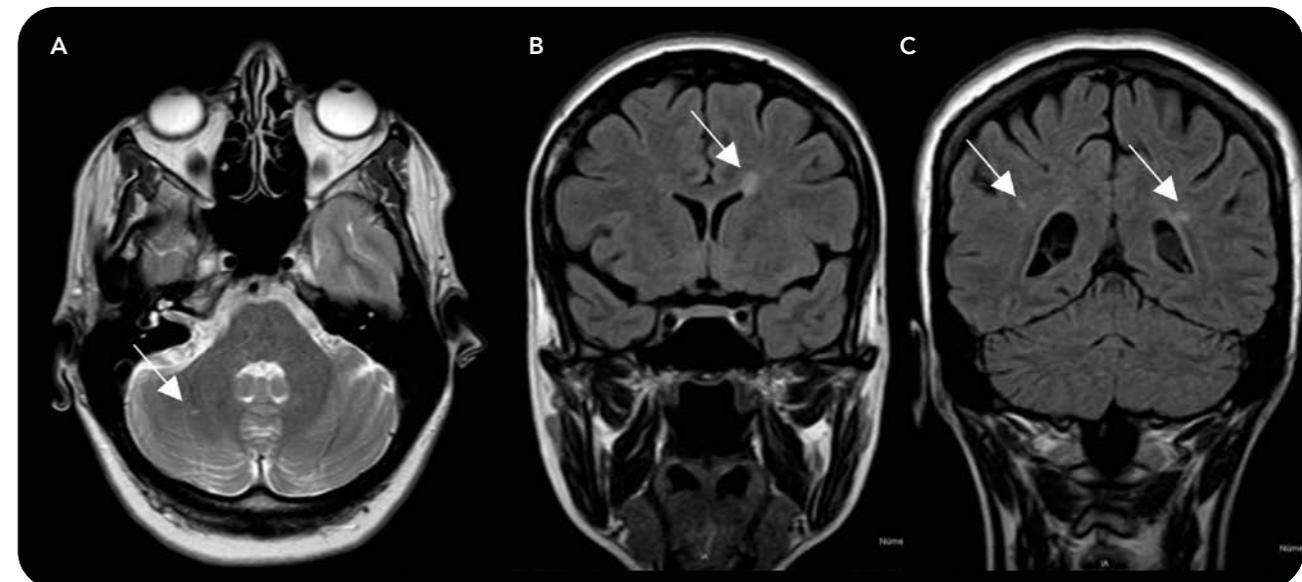


Figura 1. Resonancia magnética cerebral. A) Axial T2 en el que se observa lesión hiperintensa de pequeño tamaño en hemicerebelo derecho. B) y C) Coronal FLAIR en el que se observan lesiones hiperintensas periventriculares, sugestivas de enfermedad desmielinizante.

CONCLUSIÓN

festaciones similares de forma potencial. La ataxia de Friedreich es una enfermedad autosómica recesiva producida por la expansión de tripletes de GAA del gen FXN, que codifica la frataxina y que produciría un déficit en la síntesis de esta proteína, con afectación de la función mitocondrial³. Por lo tanto, tiene importantes implicaciones de cara al consejo genético.

Por otro lado, el reconocimiento de una esclerosis múltiple añadida es crucial, pues la paciente podría beneficiarse de una terapia modificadora de la enfermedad que permita controlar la actividad inflamatoria y evitar la discapacidad. Durante el primer evento, la paciente no cumplía criterios de diseminación en espacio en la resonancia y por ello no se inició un tratamiento específico. Durante su evolución ha presentado, sin embargo, varios brotes, asociados a una relativa baja carga lesional, pero con otros factores de mal pronóstico como son las BOC IgM lipidoespecíficas⁴. Los criterios de McDonald especifican además que deben excluirse otras enfermedades que expliquen los síntomas del paciente. Sin embargo, tanto la presentación en forma de brotes, como la sintomatología manifestada en ellos no son característicos de la presentación de la ataxia de Friedreich, por lo que se considera más probable la presencia de una esclerosis múltiple.

Además, el diagnóstico de las dos entidades en esta paciente resulta interesante porque existen trabajos en modelos animales y humanos de ataxia de Friedreich que muestran que el Dimetilfumarato podría aumentar la expresión de frataxina y que podría ser un tratamiento en esta entidad, además de su reconocido papel en la esclerosis múltiple⁵.

El reconocimiento de varias enfermedades en un mismo paciente puede suponer un reto diagnóstico, si bien se trata de algo fundamental en cuanto al tratamiento y pronóstico.

Bibliografía seleccionada

- 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 Feb;17(2):162–73.
- Indelicato E, Nachbauer W, Eigenthaler A, Amprosi M, Matteucci Gothe R, Giunti P, et al. Onset features and time to diagnosis in Friedreich's Ataxia. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Aug 3;15(1):198.
- Kuo S-H. Ataxia. *Contin Minneap Minn*. 2019 Aug;25(4):1036–54.
- Villar LM, Sádaba MC, Roldán E, Masjuan J, González-Porqué P, Villarrubia N, et al. Intrathecal synthesis of oligoclonal IgM against myelin lipids predicts an aggressive disease course in MS. *J Clin Invest*. 2005 Jan;115(1):187–94.
- Jasoliya M, Sacca F, Sahdeo S, Chedin F, Pane C, Brescia Morra V, et al. Dimethyl fumarate dosing in humans increases frataxin expression: A potential therapy for Friedreich's Ataxia. Gomez-Casati DF, editor. *PLOS ONE*. 2019 Jun 3;14(6):e0217776.



UN CASO DE CADASIL ATÍPICO, UN RETO DIAGNÓSTICO

Autora Principal: Carmen González Ávila.

Coautora: África Aizpún Armendariz.

Supervisora: Carolina Díaz Pérez.

Hospital Universitario de la Princesa, Madrid.

La arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL) es la enfermedad cerebrovascular de origen genético más frecuente y se asocia con el gen NOTCH3. No obstante, se trata de una entidad rara con una prevalencia en torno a 4-15 casos por 100.000 habitantes. El cuadro clínico se caracteriza por infartos cerebrales o ataques isquémicos transitorios de repetición, deterioro cognitivo, migraña con aura y/o trastornos del ánimo. Las imágenes en resonancia (T2) características muestran hipointensidades en sustancia blanca con predominio en polos temporales y cápsula externa, así como infartos subcorticales y microhemorragias¹. Describimos el caso de un paciente con diagnóstico de CADASIL que presenta afectación cervical y datos de inflamación analítica y radiológica.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Varón de 55 años con antecedentes personales de hábito tabáquico (IPA 60) y dislipemia. Como antecedentes familiares, madre y dos tíos maternos con enfermedad de CADASIL confirmada genéticamente (mutación Arg332Cys del gen NOTCH3). El paciente ingresa en 2017 por infarto lacunar en ganglios de la base derechos y se diagnostica de deterioro cognitivo de perfil subcortical. En 2019, durante el seguimiento en consulta, el paciente refiere diplopía vertical binocular e inestabilidad de la marcha de curso subagudo de varios meses de evolución. Asociaba empeoramiento cognitivo progresivo. No había presentado episodios de migraña previa y se encontraba anímicamente estable.

Exploración

En la exploración neurológica el paciente se encuentra orientado con lenguaje fluido aunque reiterativo, ligeramente inatento y algo desinhibido. Se objetiva skew con diplopía vertical binocular en dextrovención. Las pupilas y el resto de nervios craneales son normales. A nivel motor presenta hemiparesia facio-braquio-crural leve secuelar. No presenta déficit a nivel sensitivo ni dismetría en miembros superiores. Se objetiva marcha atáxica con tandem imposible y Romberg con tendencia a la retropulsión.

Pruebas complementarias

En la RM craneal de 2017 realizada en el contexto del ictus hemisférico derecho se objetiva lesión isquémica aguda en territorio de arterias lenticuloestriadas derechas, así como extensa leucoencefalopatía difusa, infartos lacunares crónicos en ganglios de la base y fenómenos microhemorrágicos (Figura 1).

Dada la aparición de diplopía y ataxia en 2019, se realiza una nueva RM craneal donde se objetivan nuevas lesiones que captan contraste a nivel

del tronco del encéfalo y a nivel cervical. Se amplía estudio con RM medular donde se ponen de manifiesto lesiones a nivel C3-C4 y C5-C6 (Figura 2).

Se realiza estudio genético que confirma ser portador heterocigoto de la mutación p Arg332Cys del gen NOTCH3. El estudio citobioquímico y microbiológico en suero y LCR, la autoinmunidad y la ECA en suero resultan negativas. Se detecta la presencia de BOC en LCR y suero (de predominio en LCR), tipo III. El inmunofenotipo es normal. Se completa estudio con PET-TC donde presenta hipometabolismo temporal y frontal bilateral sin alteraciones en otros sistemas.

Diagnóstico

El paciente presenta antecedentes familiares, así como un cuadro clínico y radiológico caratterís-

tico de CADASIL, diagnóstico que se confirma con el estudio genético (portador heterocigoto de la mutación p Arg332Cys del gen NOTCH3). No obstante, presenta algunas características radiológicas (afectación cervical y captación de contraste) y analíticas (BOC tipo III) atípicas que son compatibles con una enfermedad de CADASIL de tipo "inflamatorio" con afectación medular.

Evolución

Tras la realización de la RM en 2019 donde se objetivan lesiones con captación de contraste, se decide administrar metilprednisolona 500mg/24h durante 5 días con muy discreta mejoría clínica de la diplopía y la inestabilidad de la marcha. Posteriormente el paciente se ha mantenido estable radiológicamente pero con empeoramiento cognitivo progresivo.

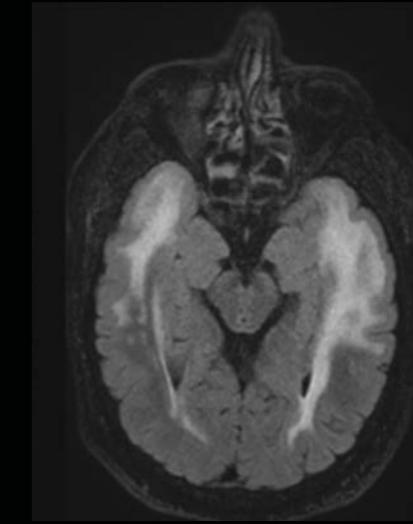
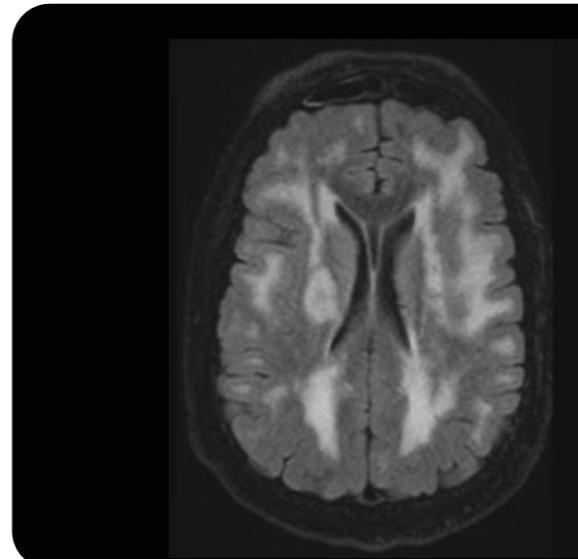


Figura 1. RM craneal plano axial secuencia T2. Extensa leucoencefalopatía difusa en ambos lóbulos temporales.

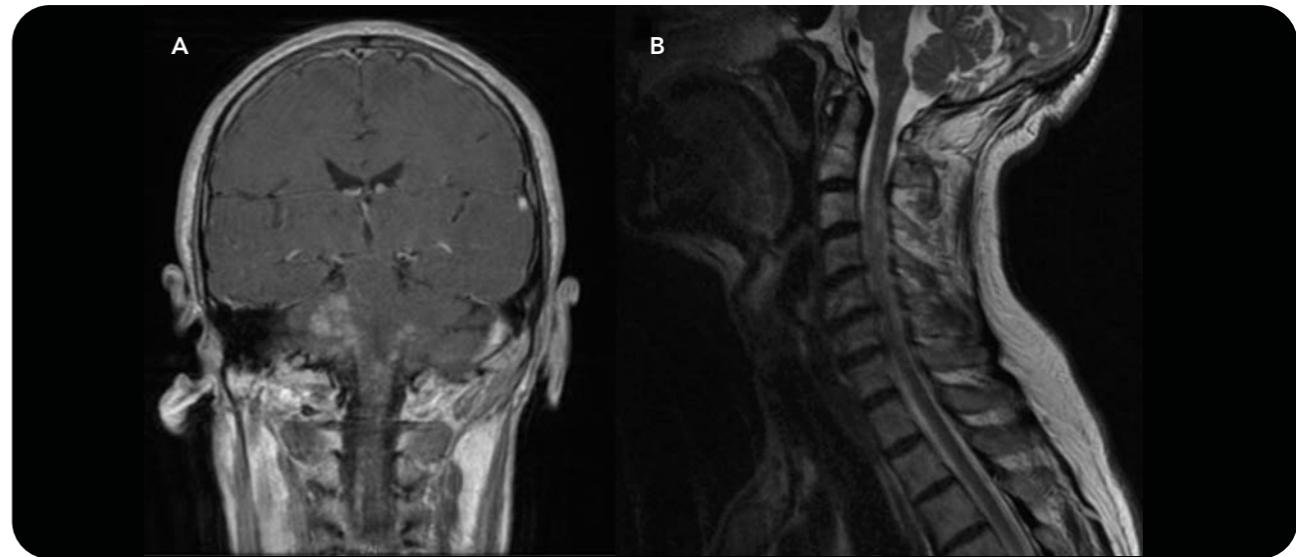


Figura 2. A): RM craneal plano coronal secuencia T1 con Gadolinio. Lesiones en tronco del encéfalo, pedúnculo cerebeloso medio estrecho y médula cervical con captación de contraste. B): RM cervical plano sagital secuencia T2. Hipointensidades de señal a nivel cervical (C3-C4 y C5-C6).

DISCUSIÓN

Presentamos el caso de un paciente de 55 años con antecedentes familiares de CADASIL e historia personal de infartos cerebrales y deterioro cognitivo de perfil subcortical donde se confirma la mutación en el gen NOTCH3.

Radiológicamente nuestro paciente presenta características típicas de CADASIL como la leuconecefaopatía extensa de predominio en astas temporales, los infartos en ganglios de la base y las microhemorragias, sin embargo también muestra algunas características atípicas como la lesión a nivel cervical y la captación de contraste.

Schiess et al. realizan una revisión de la literatura y presentan 9 casos de CADASIL con características inflamatorias donde engloban aquellos pacientes que presentan lesiones captantes de contraste o de características inflamatorias en RM, proteinorraquia o BOC en LCR, así como respuesta a corticoides². Nuestro paciente presenta lesiones captantes de contraste a nivel de tronco del encéfalo y a nivel cervical. Hasta la fecha, únicamente se han reportado 5 casos con lesiones captantes de contraste²⁻⁴. Analíticamente, nuestro paciente presenta BOC en suero y LCR con mayor proporción en este último, lo que sugiere producción intratecal de las mismas. La alteración más frecuente en LCR en pacientes con CADASIL es la proteinorraquia, si bien se ha descrito la presencia de BOC en LCR. Varios autores plantean la posibilidad de una ruptura de BHE secundaria a la isquemia aguda que produjera la entrada de proteínas de suero a LCR con una respuesta inmune secundaria en SNC^{2,3}.

Si bien es muy poco frecuente, se han descrito algunos casos con afectación medular y se han planteado dos hipótesis fisiopatológicas, bien que éstas lesiones sean de origen isquémico secundarias a la afectación de arterias perforantes de la médula espinal o bien que se produzcan por un mecanismo inflamatorio³.

El CADASIL puede suponer un reto diagnóstico con otras enfermedades inflamatorias del SNC, sobre todo en presencia de características atípicas como la afectación medular o datos inflamatorios, haciéndolo incluso indistinguible de la esclerosis múltiple^{2,5}. Asimismo, se han descrito casos concomitantes de pacientes con CADASIL y enfermedades autoinmunes. Algunos artículos plantean la posibilidad de una variabilidad fenotípica en función del tipo de mutación del gen NOTCH3. Incluso se han relacionado las alteraciones en la proteína NOTCH y la vía de señalización con casos de EM y CADASIL, planteando un potencial papel inmune de la misma⁵.

Existen algunos casos de pacientes con CADASIL y características inflamatorias o pacientes diagnosticados erróneamente de EM con cierta respuesta al tratamiento inmunomodulador (corticoides, plasmaféresis, acetato de glatirámero)^{2,3}. Si bien no existe evidencia suficiente, en algunos casos de paciente con CADASIL y características inflamatorias parecería razonable plantear la posibilidad de un tratamiento inmunomodulador, sobre todo si la actividad radiológica inflamatoria se mantiene de forma persistente en contexto de una clínica compatible acompañante.

CONCLUSIÓN

El CADASIL en una entidad rara y la afectación medular con características inflamatorias en pruebas radiológicas y analíticas es excepcional. La escasa evidencia al respecto hace necesario un estudio exhaustivo para descartar otras enfermedades inflamatorias sistémicas o del SNC. En estos casos se podría plantear el tratamiento inmunomodulador para mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Bibliografía seleccionada

- Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tourrier-Lasserre E, Bousser MG. Cadasil. Lancet Neurol. 2009 Jul;8(7):643-53.
- Schiess N, Huether K, Szolcs M, Agarwal G, El-Hattab AW, Sathe S. Multiple sclerosis or "inflammatory CADASIL?": Case Report and review of the literature. ClinNeurolNeurosurg.2018 Oct;173:196-199.
- Motolese F, Rossi M, Gangemi E, Bersano A, Scelzo E, Di Lazzaro V, Capone F. CADASIL as Multiple Sclerosis Mimic: A 48-year-old man with severe leukoencephalopathy and spi-
- Danchenko IY, Kulesh AA, Drobakha VE, Kanivets IV, Akimova IA, Monak AA. CADASIL syndrome: differential diagnosis with multiple sclerosis. ZhNevrolPsichiatrlm S SKorakova. 2019;119(10. Vyp. 2):128-136.
- Khan A, Abedi V, Li J, Malik MT, Esch M, Zand R. CADASIL vs. Multiple Sclerosis: Is It Misdiagnosis or Concomitant? A Case Series. Front Neurol. 2020 Sep 4;11:860.



INTRODUCCIÓN

NEUROPATÍA ÓPTICA BILATERAL SECUNDARIA A LÚES CON ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO POSITIVOS. SEGUIMIENTO CON ECO-DOPPLER ORBITARIO

Autora principal: **Laura González Martín.**
Coautora: **Maria Luisa Almarcha Menargues.**
Supervisor: **Ambrosio Miralles Martínez.**
Hospital Universitario Infanta Sofía, Madrid.

La neuropatía óptica es una patología relativamente frecuente, en la que es esencial descartar, como primera posibilidad, la etiología desmielinizante en pacientes jóvenes e isquémica en pacientes mayores. En este caso estudiamos además, la evolución del diámetro del nervio óptico y la velocimetría arterial mediante ecografía doppler orbitaria. También analizamosAdemás los distintos patrones ecográficos según la etiología de la neuropatía óptica, estudiando si estos datos pueden ayudar a la hora del diagnóstico diferencial.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Paciente varón de 18 años, sin antecedentes personales de interés y sin tratamiento habitual, que acude al servicio de Urgencias por disminución de la visión en el ojo derecho de 3 días de evolución, asociado a mareo y cefalea bifrontal opresiva.

Exploración

A la exploración clínica, pupilas isocóricas y normorreactivas, MOEs sin restricciones. Visión borrosa en ojo derecho. Papila sobreelevada en ojo derecho, de bordes borradados, con predominio nasal y superior. Agudeza visual: cuenta dedos en ojo derecho, 0.5 en ojo izquierdo, no DPAR. No otra focalidad neurológica.

Pruebas complementarias

- Análisis de sangre:** hemograma, coagulación y bioquímica sin alteraciones. Ac. IgG CMV +, Ac. Antinucleares + (patrón nucleolar), Ac. ECA 20.8. LA1 59.23 sg (elevado), silice S 55.28 sg (elevado), se detecta presencia de anticoagulante lúpico. Ac IgG anti-treponema pallidum positivo, Ac anticardiolipina IgG negativo e IgM positivo (10.3) MPL/ml. Ac anti-NMO y anti-MOG negativos.
- TC craneal:** no signos de patología aguda intracraneal.
- Eco-doppler TSA:** velocidades de ambas carótidas comunes elevadas, probablemente por estado hiperdinámico. No otras alteraciones.
- Eco-doppler TC:** estudio sin alteraciones.
- Eco-doppler orbitario:** aumento de grosor de nervio óptico derecho, en porción retrobulbar. Mínimo edema de papila en ojo derecho. ([Figuras 1-3](#)), en las que se observa disminución progresiva de diámetro del nervio óptico y velocidades inicialmente elevadas en OD.

• **Potenciales evocados visuales:** latencia aumentada de onda P100 (115) a una frecuencia espacial de 60' y de 15', amplitud N75-P100 y morfología del complejo N75-P100-N145 disminuida en ojo derecho. Afectación desmielinizante y axonal leve de vía visual derecha, a nivel prequiasmático.

• **RM y angio-RM cerebral:** discreta ectasia de comunicante anterior sin claras imágenes aneurismáticas. Resto de estudio sin hallazgos significativos.

• **LCR:** proteínas 47 mg/dl, leucocitos 1 cel/mm³, no se observan bandas oligoclonales. IgG 4.10, Albúmina 27 mg/dl, Ratio IgG 0.15, índice IgG 0.5. Neurosífilis: VDRL-LCR negativo, TTPA-LCR positivo.

• **ITC Oftalmología:** OD 0.5/0.7, OI: 0.7/0.7. Campo visual: se visualiza un escotoma centrocecal no completo en ambos ojos. En fondo de ojo, borramiento nasal en ambas papillas ópticas OCT: ligero aumento CFN en sector horario temporal en ojo derecho.



Figura 1. Eco-doppler orbital (30/06/2020): Ojo derecho. Nervio óptico con grosor de 63 mm.

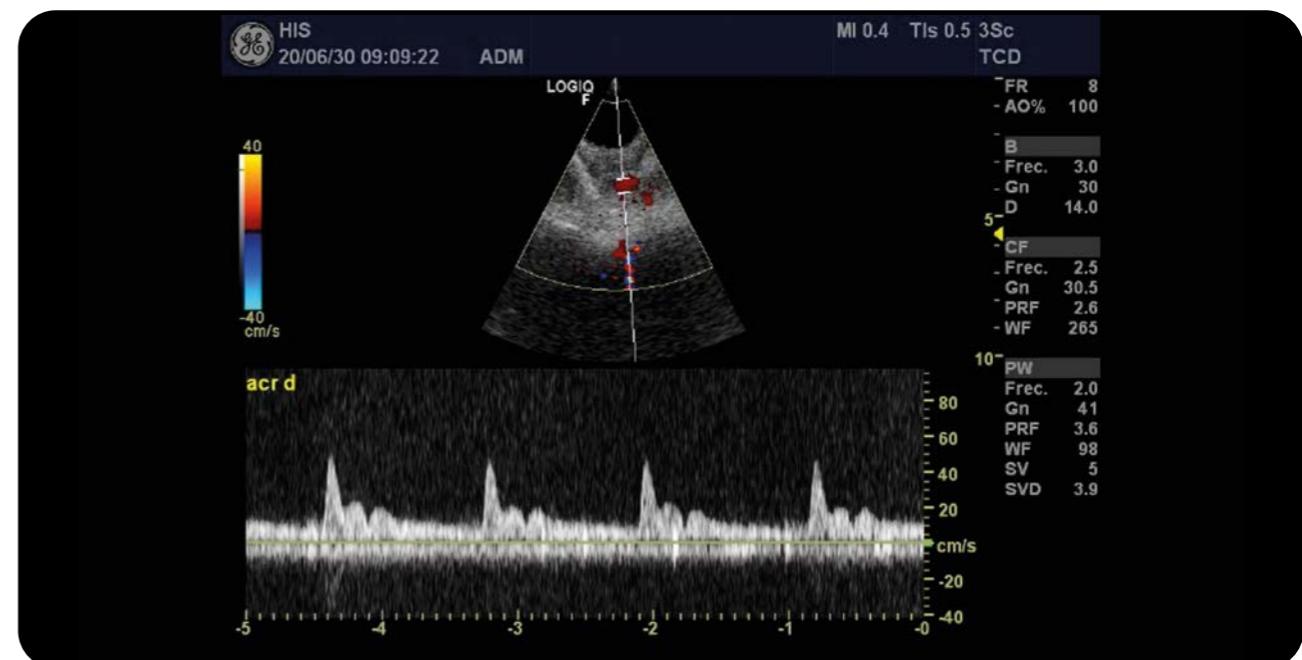


Figura 2. Eco-doppler orbital (30/06/2020): Arteria central de la retina de ojo derecho. V max 47 cm/s, V media 28.4 cm/s, Índice de pulsatilidad 1.3.



Figura 3. Eco-doppler orbitario (20/07/2020): Ojo derecho. Nervio óptico con grosor de 51 mm.

Diagnóstico

Neuropatía óptica bilateral secundaria a neurolúes con anticuerpos antifosfolípido positivos.

Evolución

El paciente presenta, tras una mejoría casi completa, nueva pérdida de visión en ojo derecho, por lo que sigue tratamiento con corticoides sistémicos en Hospital de Día. Actualmente el paciente se encuentra en seguimiento en consultas externas de Medicina Interna.

Acude a consultas posteriormente por lesiones en glande con enrojecimiento, sin presencia de uretritis ni úlceras, por lo que se instaura tratamiento con ceftriaxona 2 g intravenosos diarios durante 14 días, citándole posteriormente en Dermatología, con estudio serológico de lues a su pareja y revisión en Ginecología.

DISCUSIÓN

La neuritis óptica inflamatoria es un cuadro propio de la juventud y predominio femenino. Las etiologías posibles son: postinfecciosa, inmunológicas (LES, Sjögren, colitis ulcerosa), esclerosis múltiple y neuromielitis óptica. En un alto porcentaje de casos representa la primera manifestación de una EM. La pérdida de visión se instaura de una forma rápida pero no brusca, no siendo frecuente la amaurosis total. La evolución espontánea es hacia estabilización-mejoría. Los esteroides a altas dosis por vía sistémica son el tratamiento de elección.

El síndrome antifosfolípido es una patología caracterizada por la presencia de anticuerpos específicos (como los anticuerpos anticardiolipina, antifosfolípido y beta-2 glicoproteína) y trombosis (arteriales o venosas), trombocitopenia o historia de pérdidas fetales repetidas en mujeres en edad fértil. En ocasiones, la primera manifestación puede ser neurooftálmica, como con la aparición de neuropatía óptica. La trombosis vascular ocular no es frecuente, no encontrándose entre las manifestaciones clásicas del síndrome antifosfolípido.

Tanto en el síndrome antifosfolípido primario como en los secundarios a otra patología, se pueden producir manifestaciones oculares y neuroof-

tálmicas como arteritis retiniana, oclusión venosa retiniana, neuropatía óptica isquémica, amaurosis fugax o diplopía; siendo en los cuadros secundarios la oclusión de la arteria y vena central de la retina el hallazgo más común.

Los pacientes con sífilis temprana latente presentan reactividad para VDRL y FTA-ABS positivo. La asociación entre anticuerpos antifosfolípido y sífilis fue descrita desde un inicio; desde entonces, se ha demostrado que muchas otras infecciones virales, bacterianas y causadas por parásitos inducen anticuerpos antifosfolípidos, principalmente anticuerpos anticardiolipina. No se relaciona con riesgo trombótico o manifestaciones hematológicas del síndrome antifosfolípido. En la sífilis, se pueden ver alteradas casi cualquier estructura ocular, siendo las presentaciones clínicas más frecuentes la uveítis posterior y la panuveítis. Las manifestaciones oculares se pueden asociar con neurosífilis.

Las neuropatías ópticas infecciosas son raras, pero patologías como la sífilis, la tuberculosis o el VIH pueden causar, todas ellas, aumento del tamaño del nervio óptico. La neuritis óptica sifilítica puede ser monocular o bilateral y se asocia con inflamación vítreo; un hallazgo que ayuda a distinguirla de la neuritis óptica.

En cuanto a diferentes patrones ecográficos en la neuropatía óptica, se han estudiado principalmente neuritis ópticas de causa desmielinizante y neuropatías ópticas isquémicas. En neuritis óptica, debido a la inflamación en una primera fase se produce un aumento del tamaño del nervio óptico, pudiéndose objetivar además, en los casos de neuritis óptica "anterior" edema de papila, siendo en estos casos además, mayor el engrosamiento del nervio óptico y encontrándose además, cierta correlación entre un mayor engrosamiento del nervio óptico y una mayor gravedad de la pérdida visual. En cuanto a los cambios hemodinámicos, se puede apreciar un aumento de la velocidad pico-sistólica en la arteria oftálmica. En fase crónica, el diámetro del nervio óptico puede volver a la normalidad o incluso disminuir, si se produce cierto grado de atrofia.

Bibliografía seleccionada

- Zaranz JJ. Neurología. Elsevier. 2018.
- Irimia P, Segura T, Serena J, Moltó JM. Neurorsonología. Aplicaciones diagnósticas para la práctica clínica. Editorial Médica Panamericana. 2011.
- Amini H, Vosoughi A, Ranjkesh M. et al. Color Doppler imaging evaluation of blood flow parameters in ophthalmic and posterior ciliary arteries and optic nerve diameter in chronic optic neuritis in multiple sclerosis patients. Mult Scler Relat Disord. 2019; 27:195-199.
- Miraldi V, Tang J. Republished review: Ocular manifestations of the antiphospholipid syndrome. Postgrad Med J, 87 (2011), 496-501.

En el caso de una etiología isquémica, el diámetro del nervio óptico se suele encontrar conservado y las velocidades medias disminuidas, aumentando el índice de pulsatilidad en la arteria central de la retina y las ACIP cortas.

En el caso de nuestro paciente, el diámetro del nervio óptico se encontraba aumentado en un inicio, en el ojo derecho, disminuyendo de grosor posteriormente con controles sucesivos. También pudimos observar aumento de las velocidades en la arteria central de la retina del ojo derecho, con valores inferiores en el contralateral, estos valores también fueron disminuyendo en controles sucesivos. Es por tanto, que el patrón ecográfico inflamatorio es el que presenta resultados similares a los encontrados en nuestro paciente; aunque, en nuestra búsqueda bibliográfica, no hemos encontrado estudios que diferencien distintas etiologías inflamatorias de neuropatía óptica.

CONCLUSIÓN

La enfermedad desmielinizante es una de las patologías en las que debemos pensar en primer lugar cuando se nos presenta el caso de un paciente joven con neuropatía óptica, sin embargo, es esencial la realización de un panel completo de pruebas complementarias en busca de otras patologías.

El síndrome antifosfolípido debería ser considerado en pacientes jóvenes, sin factores de riesgo tromboembólicos que presenten una enfermedad vaso-oclusiva. La ecografía doppler ocular puede resultar una herramienta diagnóstica para diferenciar etiologías isquémicas de inflamatorias, aunque parecen necesarios más estudios para ver datos concretos que puedan diferenciar diferentes causas de neuropatía óptica inflamatoria.

Aunque con los datos positivos de anticuerpos antifosfolípido podríamos pensar en un patrón vasooclusivo, en la neuropatía óptica por lúes hemos encontrado un patrón ecográfico similar al de la neuropatía óptica inflamatoria.

CASO CLÍNICO

ENCEFALITIS POSTVACUNAL:
PRESENTACIÓN ATÍPICA CON
AFFECTACIÓN BULBAR Y TRIGEMINAL

Autor Principal: Leonardo Portocarrero Sánchez.

Coautor: Manuel García Ruiz.

Supervisor: Ricardo Constantino Ginestal López.

Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

La encefalomielitis aguda diseminada (ADEM) es una enfermedad autoinmune, inflamatoria y desmielinizante del Sistema Nervioso Central (SNC). Es más frecuente en niños, tras un proceso vacunal o infeccioso reciente. Tiene un curso monofásico, cursando habitualmente con afectación multifocal y encefalopatía. Formas monofocales, sin encefalopatía y en adultos son formas raras y atípicas. Presentamos el caso de una paciente adulta con sospecha de ADEM exclusivamente bulbar y trigeminal con buena evolución espontánea.

Anamnesis

Se trata de una mujer de 64 años, con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, probable hiperparatiroidismo primario e hipoacusia de conducción en oído derecho. La sintomatología se inicia 7 días antes de acudir a urgencias, refiriendo la paciente despertarse con mareo con giro de objetos e intenso cortejo vegetativo. Además, presenta cefalea unilateral izquierda, pulsátil, intensidad 8/10, la cual empeora cuando se apoya sobre ese lado y en ocasiones, con esfuerzos. Al día siguiente, aún con síntomas, asocia temperatura de 37.8°C. Tras 48 horas de evolución, habiendo remitido espontáneamente la fiebre, la paciente refiere aparición de sensación de acoramiento y pérdida de sensibilidad en región facial izquierda, predominando en sien, pómulos, ala de la nariz y labio superior. Posteriormente presentó una disminución de sensación del gusto en lado izquierdo de la boca. No refirió otra sintomatología añadida.

Exploración

A su valoración, las funciones cognitivas están conservadas. En la exploración de pares craneales, se objetiva una hipoestesia en ramas V1, V2 y V3 del nervio trigémino izquierdo, que no respeta la línea del cuero cabelludo pero sí el ángulo de la mandíbula, con reflejo corneal izquierdo hipoactivo. La exploración de la parte motora del nervio trigémino no muestra alteraciones. El resto de la exploración neurológica es normal.

Pruebas complementarias

Sindrómicamente, la paciente presenta una hipoestesia en territorio del nervio trigémino izquierdo de aparición súbita, de 4 días de evolución.

Topográficamente, el cuadro podría ser de origen central: a favor, el cuadro de vértigo, el predominio en región peribucal, nariz y sien (posible distribución en "capas de cebolla") y la pérdida del gusto en región bucal izquierda (que no es congruente con alteración en nervio facial o glosofaríngeo); en contra, la ausencia de afectación de otras estructuras troncoencefálicas como vías largas. Como segunda posibilidad, el cuadro podría tener origen periférico. Sin embargo, la ausencia de afectación a nivel motor del trigémino hace menos probable esta opción.

Por tanto, se decide descartar primeramente la etiología vascular con TC y Angio-TC, que no objetivan hallazgos compatibles con isquemia. Por la patocronia del cuadro, etiologías como la inflamatoria o la infecciosa se alzan como más probables.

Se realiza entonces una Resonancia magnética (RM) en la que se objetiva afectación de región posterolateral izquierda del bulbo raquídeo, que se extiende hacia pedúnculo cerebeloso medio izquierdo y V par craneal ipsilateral en su trayecto cisternal; con escasa correspondencia en difusión, con ausencia de disminución de valores en ADC. En el estudio con contraste aparece además un realce que parece adoptar una morfología lineal siguiendo la localización de los núcleos del V par. Llama la atención también en la imagen la afectación casi selectiva del V par izquierdo (**Figuras 1 y 2**).

Un primer análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra un patrón compatible con proceso infeccioso o inflamatorio. Para ampliar el estudio, se realiza una nueva punción lumbar 3 días más tarde que muestra mejoría de parámetros (**Tabla 1**) así como estudio con citometría de flujo, citología y bandas oligoclonales que no muestran alteraciones sugerentes de otros procesos.

Diagnóstico

Teniendo en cuenta la clínica y el resultado de las pruebas, nos encontramos ante un proceso agudo, de localización central, inflamatorio. El dato epidemiológico que lleva al diagnóstico etiológico lo refiere la paciente varios días después de ingresar: recibió vacunación para la gripe 10 días antes del

inicio de los síntomas. Con ello, lo más probable es que se trate de una encefalitis postvacunal, incluida dentro del espectro de la encefalomielitis aguda diseminada, si bien es cierto que nuestra paciente presenta datos atípicos. Los análisis de laboratorio descartan otras posibles causas.

Evolución

Durante el ingreso hospitalario, la paciente tiene a la mejoría de forma progresiva sin necesidad de tratamiento, con reducción del área de hipoestesia y recuperación de sensación del gusto. Una pequeña zona de hipoestesia en región malar izquierda persiste los últimos días y hasta el alta hospitalaria.

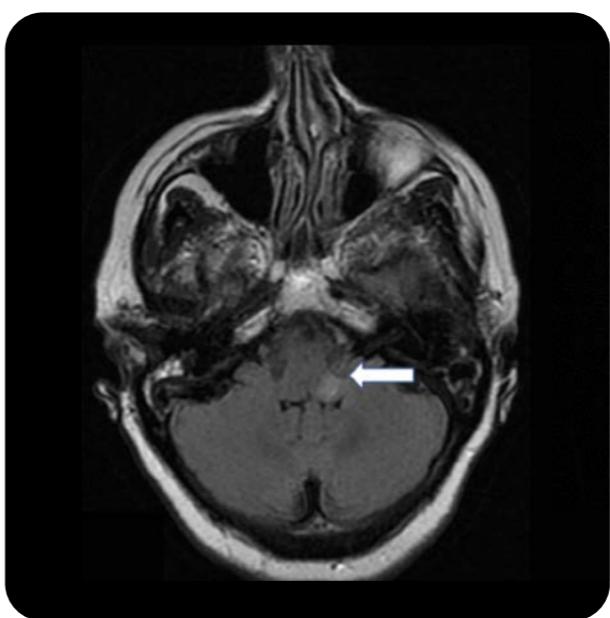


Figura 1. RM encefálica, corte axial, secuencia ponderada en FLAIR: lesión de región posterolateral izquierda del bulbo raquídeo (flecha gruesa).

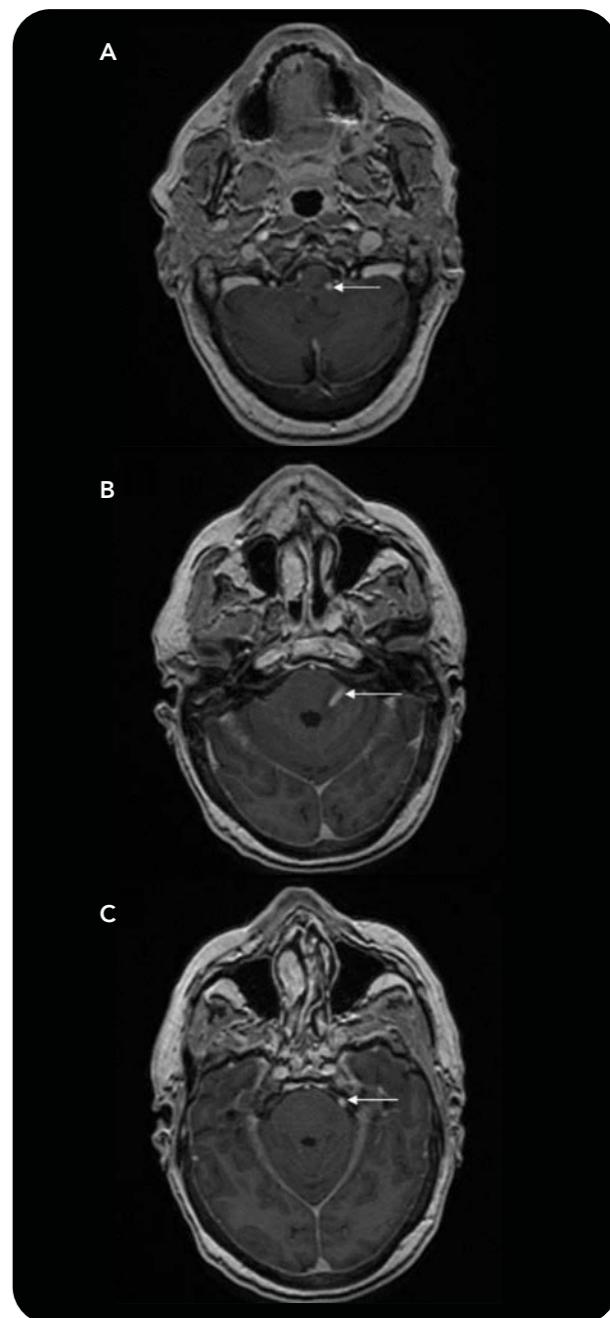


Figura 2. RM encefálica, corte axial, secuencia ponderada en T1 tras administración de gadolinio: realce en la localización del núcleo (A), fascículo (B) y nervio (C) del V nervio craneal izquierdo (flechas finas).

LCR	1 ^a Punción Lumbar	2 ^o Punción Lumbar
Hematíes	62	0
Leucocitos	32	8
Polimorfonucleares	1%	-
Mononucleares	99%	-
Proteínas	51	41
Glucosa	75	84

Tabla 1. Resultados citobioquímicos de los estudios de LCR durante el ingreso.

DISCUSIÓN

La ADEM es una enfermedad inflamatoria autoinmune, desmielinizante del SNC. Tiene lugar habitualmente tras un proceso infeccioso o vacunación reciente (como la gripe). Es una enfermedad que afecta de forma predominante a niños entre 5 y 8 años, siendo rara en los adultos. No hay clara diferencia entre ambos sexos, si bien se ha visto una ligera predominancia en hombres¹.

Clínicamente sigue un curso rápido monofásico con síntomas prodrómicos como fiebre, cefalea, náuseas y vómitos que progresan a encefalopatía y coma. Es frecuente que los síntomas neurológicos aparezcan de forma multifocal, y dependiendo de la localización pueden incluir encefalopatía, ataxia, hemiplejia o parestesias, paresias de nervios craneanos, alteraciones visuales, crisis epilépticas y alteraciones del habla².

Los hallazgos de RM, LCR y los antecedentes de vacunación previos, nos hacen sospechar una ADEM. Como datos atípicos, se trata de una paciente de 64 años, con afectación monofocal del SNC: núcleo sensitivo espinal del trigémino involucrando en parte la parte gustativa del núcleo del tracto solitario, que justifica la alteración del gusto en la región izquierda. Además, la inflamación abarca también la parte cisternal del nervio trigémino como dato llamativo. Por otro lado, no hay ningún dato en anamnesis y exploración física que indiquen presencia de encefalopatía.

Revisando la literatura, existen pocos casos que cursen sin encefalopatía o sin patrón multifocal³. Esto indica la necesidad de plantear un adecuado diagnóstico diferencial.

CONCLUSIÓN

Ante un paciente que refiera síntomas que orienten a patología de SNC de curso agudo, con antecedentes de infección o inmunización previa, con lesiones inflamatorias en RM, hay que tener en cuenta el diagnóstico de ADEM. En formas graves el tratamiento de elección son los corticoides a altas dosis. Sin embargo, hay que tener en cuenta la presencia de formas atípicas paucisintomáticas con buena evolución espontánea.

Bibliografía seleccionada

- Gray MP, Gorelick MH. Acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatr Emerg Care*. 2016;32(6):395–400.
- Pohl D, Alper G, Van Haren K, Kornberg AJ, Lucchinetti CF, Tenembaum S, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: Updates on an inflammatory CNS syndrome. *Neurology*. 2016;87(9 Supplement 2):S38–45.
- Iardino A, Garner O, Rajasekar S, Alexander A, Helekar A, Shim G, et al. Atypical presentation of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) in a middle-aged adult. *Am J Case Rep*. 2019;20:361–5.



INTRODUCCIÓN

MIELITIS CERVICAL COMO DEBUT DE POSIBLE NEUROSARCOIDOSIS

Autor principal: **Fernando Rodríguez Jorge.**

Coautor: **Álvaro Beltrán Corbellini.**

Supervisora: **Susana Sainz de la Maza Cantero.**

Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica inmunomedida de etiología desconocida y base genética, caracterizada histopatológicamente por la presencia de granulomas no caseificantes sin evidencia de infección, siendo la afectación intratorácica (adenopatías hiliares, neumonitis) la más frecuente.

Las manifestaciones neurológicas ocurren en un 5-10% de los pacientes con sarcoidosis, pudiendo preceder a la afectación sistémica. En las series de pacientes con neurosarcoidosis, el 10-17% no llega a afectar a otros órganos (neurosarcoidosis aislada)¹, con distintos patrones de afectación clínica, lo que supone un reto diagnóstico para el neurólogo².

Anamnesis

Varón de 44 años, con antecedentes de tabaquismo activo, HTA, DL y cardiopatía isquémica crónica en tratamiento con omeprazol, atenolol, telmisartan, atorvastatina y adiro, que ingresa en planta de Neurología por cuadro de 5 meses de evolución de sensación de acoramiento y debilidad progresiva en ambos MMII con dificultad para la deambulación, que asocia en los últimos dos meses debilidad en MSD, sin otra sintomatología asociada.

Exploración Física

Constantes: TA: 120/66 FC: 84 lpm. Afebril

Exploración neurológica: paraparesia de predominio proximal (4+/5) con hiperreflexia generalizada y signo de Babinski bilateral. Hipoestesia tactoalgésica con nivel en T10, con hipopallestesia en MMII. Marcha paraparética.

Pruebas Complementarias

- **Analítica sanguínea:** bioquímica general, TSH, vitamina B12, ácido fólico, serologías, estudio de autoinmunidad (incluyendo anti-acuaporina 4), proteinograma, inmunofijación y ECA normales.
- **Análisis de LCR:** bioquímica, microbiología y citología sin alteraciones relevantes. Bandas oligoclonales (BOC) negativas.
- **Rx tórax:** sin alteraciones relevantes.
- **RM de columna cervicodorsal:** hiperintensidades en ambos cordones laterales y posteriores de C4 a C6, con discreto realce a la administración de gadolinio, compatible con mielitis cervical.
- **RM craneal:** hiperintensidades supratentoriales en sustancia blanca compatible con microangiopatía. Sin otras alteraciones.
- **EMG:** polineuropatía axonal sensitivo-motora leve de predominio en MMII.
- **Gammagrafía con Galio 67:** depósito moderado en glándulas lacrimales y nasofaringe (patrón en oso panda), así como patrón difuso pulmonar, compatible con sarcoidosis.
- **TC tóraco-abdominal:** sin alteraciones relevantes.

Diagnóstico

- Afectación del SNC (mielitis extensa) y del SNP (polineuropatía axonal sensitivo-motora) en relación a posible neurosarcoidosis.

Evolución

Se inició tratamiento con prednisona a dosis de mg/kg seguido de pauta descendente larga y azatioprina, con estabilización de la sintomatología y disminución de alteración en RM medular en posteriores controles. Se completó estudio con gammagrafía, objetivándose patrón compatible con sarcoidosis sistémica, y EMG con datos de polineuropatía axonal sensitivo-motora subclínica.

A lo largo de los años se ha mantenido estable, sin nuevos episodios, ni sintomatología sistémica acompañante, quedando con paraparesia espástica residual con necesidad de apoyo bilateral para caminar largas distancias.

DISCUSIÓN

La neurosarcoidosis es una entidad infrecuente, y sus manifestaciones dependen de la localización anatómica de los granulomas, pudiendo dar lugar a un amplio espectro clínico (neuropatías craneales, hipofisitis, meningitis, mielitis, polineuropatía), siendo denominada la "gran imitadora".

La mielitis secundaria a neurosarcoidosis se caracteriza por dar lugar a un cuadro lentamente progresivo y discapacitante con importante afectación motora³. En la mayor parte de los casos se debe a una lesión subpial intramedular, con o sin afectación meníngea, siendo las regiones torácica y cervical las más frecuentemente afectadas, respectivamente. En la RM medular se caracteriza por presentar lesiones hiperintensas en secuencias potenciadas en T2, que realzan con gadolinio, pudiendo afectar a más de 3 cuerpos vertebrales (mielitis transversa longitudinalmente extensa), lo que hace necesario hacer diagnóstico diferencial con la neuromielitis óptica. En el análisis de LCR puede objetivarse pleocitosis linfocitaria e hiperproteinorraquia y BOC positivas hasta en un 20%, aunque puede ser normal, sobre todo en casos en los que no hay afectación meníngea. La lentitud en el desarrollo de los síntomas junto con la presencia de datos inespecíficos en las pruebas complementarias pueden hacer especialmente difícil llegar al diagnóstico³.

La ausencia de marcadores específicos hace que sea necesaria la confirmación anatomico-patológica en una muestra de tejido afecto para poder hacer un diagnóstico definitivo. En el caso de no ser viable, la Neurosarcoidosis Consortium Consensus Group estableció en 2018 una serie de criterios mediante los cuales puede establecerse el diagnóstico de "neurosarcoidosis posible", siempre y cuando nos encontremos ante un caso cuyos hallazgos clínicos, radiológicos y de laboratorio sean especialmente sugerentes de neurosarcoidosis y se hayan descartado otras alternativas más probables⁴.

El manejo terapéutico se basa en la corticoterapia inicial (prednisona a dosis de mg/kg o bolos de metilprednisolona de 1g 3-5 días con pauta descendente larga posterior), añadiéndose de forma precoz ahorreadores de corticoides (metotrexate, azatioprina, micofenolato mofetil), habiéndose objetivado recientemente el beneficio de infliximab en casos refractarios⁵.

En el caso de nuestro paciente, los hallazgos clínico-radiológicos compatibles (mielitis con paraparesia progresiva discapacitante, con afectación de 3 cuerpos vertebrales, (Figura 1), junto a los resultados de la gammagrafía (patrón en "oso panda", (Figura 2), y la exclusión de otras entidades, hace que podamos establecer el diagnóstico de neurosarcoidosis posible. La sintomatología sensitiva de nuestro paciente se interpretó como un solapamiento de la afectación medular y la afectación periférica. De hecho, la presencia de PNP en EMG apoya también el diagnóstico de neurosarcoidosis, al haberse descartado otras posibles etiologías de esta afectación periférica como metabólico-carencial, autoinmune o paraneoplásica.

CONCLUSIONES

La neurosarcoidosis abarca un amplio espectro clínico, y su diagnóstico requiere una alta sospecha por parte del neurólogo, no siendo siempre posible la confirmación anatomico-patológica. La baja incidencia junto a la dificultad diagnóstica, así como el posible beneficio de agentes biológicos (infliximab) en casos refractarios, implica una necesidad de tener en mente esta entidad, ante escenarios sugerentes en los que no encontramos un diagnóstico.

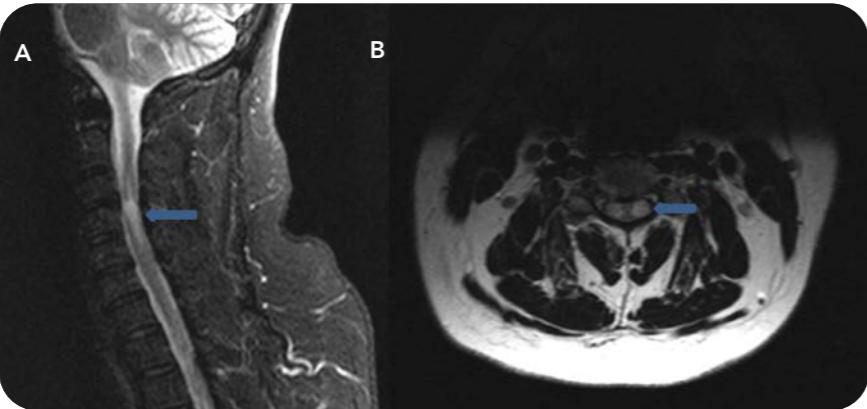


Figura 1. Secuencia STIR, plano sagital (A), secuencia T2, plano axial (B). Hipointensidades en ambos cordones laterales y posteriores de C4 a C6, compatibles con mielitis.

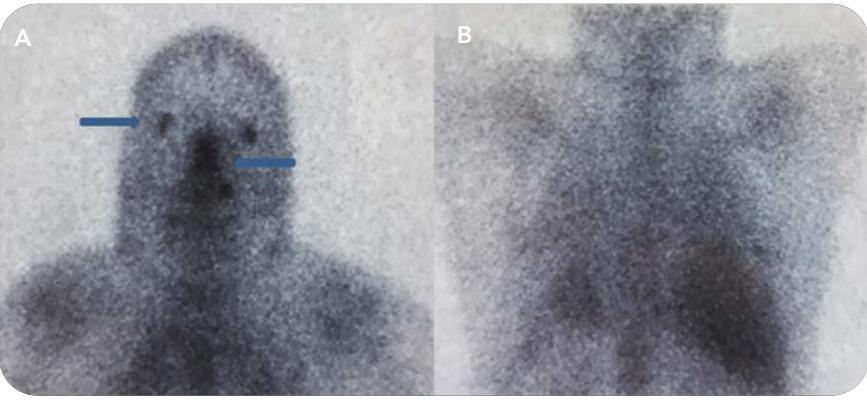


Figura 1. Gammagrafía. Depósito moderado en glándulas lacrimales y nasofaringe (patrón en oso panda, (A), así como patrón difuso pulmonar (B), compatible con sarcoidosis.

Bibliografía seleccionada

1. Nozaki K, Scott TF, Sohn M, Judson MA. Isolated neurosarcoidosis: case series in 2 sarcoidosis centers. *Neurologist* 2012;18(6):373-377.
2. Fritz D, van de Beek D, Brouwer MC. Clinical features, treatment and outcome in neurosarcoidosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol* 2016;16(1):220.
3. Lower EE, Weiss KL. Neurosarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008;29(3):475-492, ix. doi:10.1016/j.ccm.2008.03.016.
4. Stern BJ, Royal W 3rd, Gelfand JM, et al. Definition and consensus diagnostic criteria for neurosarcoidosis: from the Neurosarcoidosis Consortium Consensus Group. *JAMA Neurol* 2018;75(12):1546-1553. doi:10.1001/jamaneurol.2018.2295.
5. Gelfand JM, Bradshaw MJ, Stern BJ, et al. Infliximab for the treatment of CNS sarcoidosis: a multi-institutional series. *Neurology* 2017;89(20): 2092-2100 .



INTRODUCCIÓN

CASO CLÍNICO

DEGENERACIÓN COMBINADA SUBAGUDA. CUANDO A PESAR DE TODO, SÍ ES LO QUE PARECE

Autor Principal: **Sergio Secades García.**

Supervisora: **Laura Lacruz Ballester.**

Hospital Universitario La Paz, Madrid.

La degeneración combinada subaguda se debe a un déficit de vitamina B12 en el organismo, lo que conduce a una degeneración de los cordones posteriores medulares. Esta entidad debe sospecharse especialmente en pacientes con déficit de sensibilidad propioceptiva y vibratoria con alguna comorbilidad que justifique un déficit nutricional. En ocasiones, los niveles de vitamina B12 pueden ser normales y el diagnóstico puede volverse un reto, por lo que hay que conocer bien todas las rutas metabólicas implicadas en esta patología, motivo por el cual presentamos este caso atípico.

Anamnesis

Mujer de 82 años con buena situación basal previa, con antecedentes médicos de hipertensión arterial, osteoporosis postmenopáusica con fractura por aplastamiento en L1 y L2, sin afectación medular y tromboembolismo pulmonar. Cuatro años antes de la valoración por neurología, la paciente fue diagnosticada de esófago de Barret con displasia de alto grado, por lo que se realizó esofagectomía transhiatal y gastroplastia tipo Nissen. Posteriormente sufrió una complicación con perforación de la plastia y sepsis secundaria por lo que requirió reintervención quirúrgica mediante esofagostomía, disección de plastia y yeyunostomía.

La paciente se encontraba en tratamiento anticoagulante con acenocumarol, suplemento de vitamina D y suplementos de vitamina B12 mensuales.

Es remitida a consultas de Neurología por presentar parestesias en ambas extremidades superiores, simétricas, que progresaron a lo largo de varios meses hasta evolucionar a una hipoestesia en las 4 extremidades, con dificultad para la manipulación de objetos, limitándole la marcha.

Exploración

En la exploración neurológica se evidenciaron movimientos pseudoatéticos de ambas extremidades superiores. Presentaba hipoestesia táctil hasta codos y hasta muslos de forma bilateral, hipopallestesia distal en las 4 extremidades, leve en miembros superiores, más marcada en miembros inferiores y sensibilidad propioceptiva en dedos de pies alterada. Se evidenció marcha atáxica con aumento de base de sustentación. Resto de la exploración sin alteraciones.

Pruebas complementarias

Se realizó un electroneurograma donde se observaron datos de polineuropatía sensitivo-motora mixta de predominio desmielinizante, y de grado leve-moderado. El electromiograma no mostró alteraciones valorables. Se realizó una RMN cerebral, que mostró imágenes hiperintensas en ambas columnas posteriores de segmentos cervicales de médula espinal. Ante los hallazgos neurofisiológicos y en especial de

RMN, teniendo presente el contexto clínico de la paciente con el antecedente médico de gastrectomía, la principal sospecha clínica fue la de degeneración combinada subaguda de médula espinal y polineuropatía por déficit de vitamina B12. Los análisis de laboratorio mostraron una leve anemia (11.4 g/dL) normocítica e hipocrómica, con resto de parámetros en rango, incluidos niveles séricos de vitamina B12 (336 pg/ml). Así mismo, no se detectaron anticuerpos anti-célula parietal o anti-factor intrínseco.

Diagnóstico

De cara a descartar un déficit de cianocobalamina, se determinaron niveles homocisteína y ácido metilmalónico, los cuales resultaron normales: 6,2 $\mu\text{mol/L}$ (3,2-10,7); 3 mmol/mol creat. (Normal <5) respectivamente. Ante los hallazgos analíticos y la elevada sospecha de degeneración combinada subaguda, se decidió ampliar estudio analítico mediante análisis de ácidos orgánicos en orina. Aquí se detectó una elevación significativa ácido 3OH-propionico: 1992 mmmol/mol creat (13-543), confirmándose el déficit de vitamina B12.

Evolución

Se decidió retirada de tratamiento con cianocobalamina y se inició hidroxicobalamina 10.000 microgramos vía intramuscular. La paciente fue derivada al servicio de rehabilitación, presentando en la reevaluación clínica en consultas de Neurología a los 3 meses mejoría de la marcha, persistiendo leve hipoestesia distal de las 4 extremidades.

DISCUSIÓN

La degeneración combinada subaguda es un síndrome malabsortivo que provoca un cuadro neurológico dependiente de la carencia de cianocobalamina. La cianocobalamina es un elemento clave en el metabolismo, interviniendo en la síntesis de ácidos nucleicos participando en el ciclo de las purinas y de la timidina. La etiología de esta carencia suele deberse a problemas malabsortivos (déficit de factor intrínseco de etiología autoinmune, carcinoma de estómago, resección ileal, enfermedad de Chron o gastrectomía, como en el caso que presentamos). Se produce una degeneración mielínica que comienza por los cordones posteriores y posteriormente se extiende a tractos corticoespinales y espinocerebelosos, llegando a producir signos piramidales. Si la enfermedad progride puede llegar a degeneración axonal y gliosis, por lo que es preciso realizar un diagnóstico precoz para evitar esta progresión.

El caso clínico presentado supone un ejemplo paradigmático del síndrome neurológico que suelen presentar estos pacientes. Una perdida de la sensibilidad artrocinética y posicional con ataxia sensitiva, que es propia de las lesiones de los cordones posteriores en un paciente con un antecedente personal claro que justifique una malabsorción de vitamina B12, nos debe justificar un alto grado de sospecha para esta entidad. Adicionalmente, las pruebas complementarias como una RMN con hallazgos típicos apoya fuertemente esta sospecha diagnóstica. Los análisis sanguíneos con perfil vitamínico son imprescindibles en estos casos.

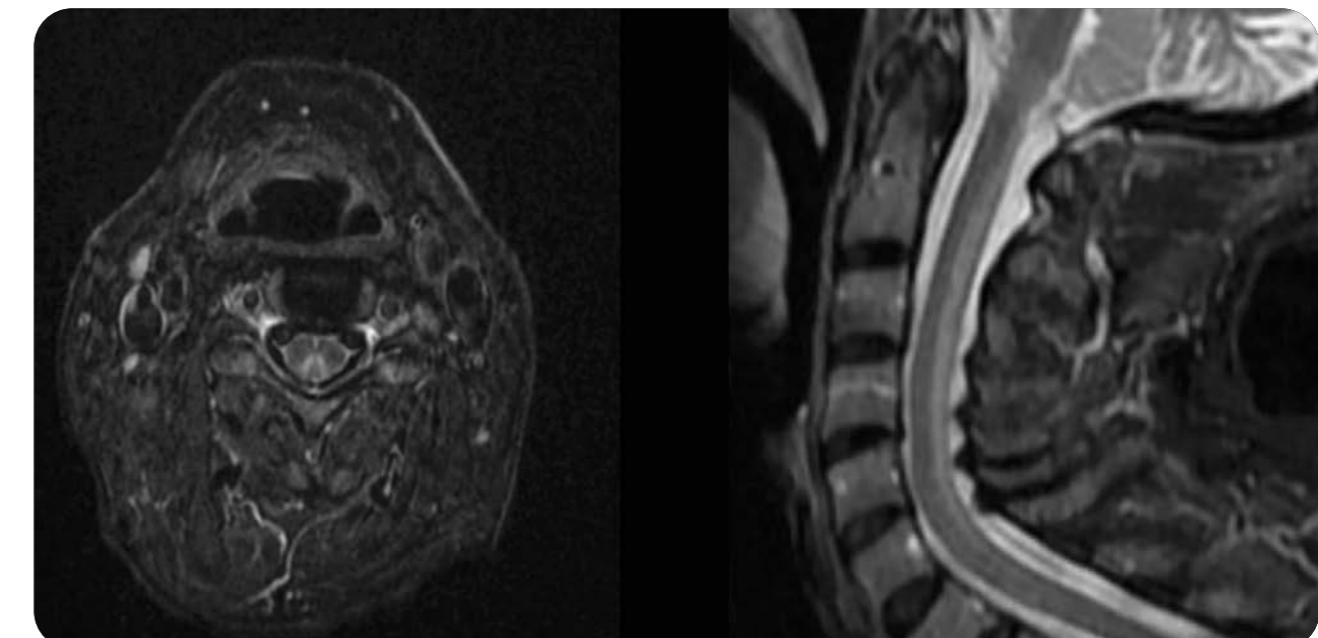


Figura 1. Se evidencia señal hiperintensa en cordones posteriores medulares a nivel cervical en secuencias FLAIR axial y T2 sagital.

Analíticamente la vitamina B12 sérica puede estar disminuida. Son posibles los resultados equívocos (rangos bajos no patológicos, tal y como presentaba nuestra paciente, con niveles de 331pg/dL (211-911)). De todas formas, una vitamina B12 sérica normal no descarta el diagnóstico. Si la tasa de vitamina B12 está en el límite, se deben determinar la homocisteína y el ácido metilmalónico el cual es más específico. De estar elevados, confirmarán el déficit metabólico de cianocobalamina. Si la tasa de vitamina B12 es baja y los anticuerpos anti-célula parietal o anti-Fl son positivos, no es preciso hacer más pruebas.

En muy raras ocasiones, puede existir un déficit de vitamina B12 aun con niveles séricos de la misma normales y con determinación de homocisteína y metilmalónico también dentro de rango normal. En esos casos, ante una alta sospecha clínica, puede ser de gran utilidad la determinación de ácido 3OH-propiónico. Este es el precursor directo del ácido metilmalónico. En determinados pacientes, los niveles de homocisteína y metilmalónico pueden ser normales y un nivel elevado de ácido propiónico puede desenmascarar el déficit de B12. Esto es mas frecuente encontrarlo en errores congénitos del metabolismo, por lo tanto, es mucho mas frecuente en edad pediátrica, es por esto que el análisis de ácido 3OH-propiónico forme parte de la prueba del talón en varias Comunidades Autónomas. La presencia de este perfil analítico es excepcional en adultos, aunque en determinadas personas, una sobreproducción basal de ácido acético, en ocasiones justificada por determinados perfiles dietéticos, puede desviar la ruta metabólica hacia el ácido propiónico, justificando esta elevación del mismo.

En el caso presentado, la paciente se encontraba en tratamiento suplementario con cianocobalamina intramuscular una vez al mes. No existe un protocolo estandarizado sobre el tratamiento que deben recibir estos pacientes en función del tipo de problema malabsortivo que puedan sufrir, lo que en ocasiones puede condicionar un fracaso terapéutico, como ha sido en nuestro caso. Tras confirmar el diagnóstico de sospecha, se decidió iniciar tratamiento con hidroxicobalamina 1000 µg vía intramuscular diarios durante una semana, dado que esta formulación evita varios pasos de metabolización, produciendo una integración en las rutas metabólicas mucho mas rápida. Posteriormente se continuó el tratamiento semanalmente durante un mes y finalmente manteniendo inyección mensual. Habitualmente, la mejoría de la sintomatología puede demorarse de 6 a 12 meses. La remisión sintomática se correlaciona inversamente con el tiempo desde el inicio de los síntomas y el tratamiento, lo que nos tiene que recordar siempre tener presente esta entidad en nuestro diagnóstico diferencial para poder realizar el tratamiento oportuno a tiempo.

-
- ## CONCLUSIÓN
- La degeneración combinada subaguda produce una polineuropatía o degeneración (desmielinización) de los haces piramidales y cordones posteriores.
 - Los hallazgos neurológicos mas frecuentes son pérdida de la sensibilidad vibratoria y posicional. Puede existir déficit motor por afectación de la vía piramidal.
 - Si la tasa de vitamina B12 está en el límite, se deben determinar la homocisteína y el ácido metilmalónico (es más específico). De estar elevados, confirmarán el déficit metabólico de cianocobalamina. En casos mas raros puede ser necesario determinar el ácido 3OH-propiónico.
 - No existe un protocolo de tratamiento estandarizado y se ha de evaluar cada caso de forma individualizada. La administración de hidroxicobalamina 1000 µg es útil en casos de reposición insuficiente con cianocobalamina.

Bibliografía seleccionada

- Hunt A, Harrington D, Robinson S. Vitamin B12 deficiency. BMJ 2014; 349:g5226.
- Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. Br J Haematol 2014; 166:496.
- Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. N Engl J Med 1988; 318:1720.



ENFERMEDAD NEUROMUSCULAR



Clásicamente la patología neuromuscular tenía una inmerecida fama de ser "más complicada" motivo por el que tradicionalmente el residente se acercaba a ella con una especial dosis de "respeto". Es por ello especialmente satisfactorio ver como esta edición del concurso de casos clínicos para residentes, ha destacado casos de patología neuromuscular variada y particularmente interesante. No sólo la patología aguda (como el síndrome de Guillain Barré) que es con la que habitualmente el residente sí tenía relación en la urgencia sino también la patología neuromuscular crónica y subaguda, con un abanico de interesantes casos para ilustrarla.

Así, en esta colección van a encontrar casos que cubren cada una de las áreas del neuromuscular (Enfermedad de Neurona Motora, neuropatías, enfermedades de la unión neuromuscular y miopatías). En casos interesantes no sólo por el desarrollo diagnóstico (que por supuesto lo son) sino también por las reflexiones que acarrean detrás. De esta manera, entre las perlas que encontraran en esta colección tienen:

- Una discusión del diagnóstico diferencial del síndrome de cabeza caída
- Un recordatorio de los criterios de ELA Plus y ELA paraneoplásica y sus implicaciones
- Una ayuda para diferenciar portador asintomático de enfermo en pacientes con HTLV positivo
- Y un recordatorio de que cuando el paciente recibe medicación, la medición puede ser la culpable del cuadro.

En mi opinión todos estos casos reflejan bien la belleza y la complejidad de las enfermedades neuromusculares pero por otro lado como su diagnóstico es perfectamente abordable siempre que se siga la ruta correcta de pensamiento.

Muchas gracias a los autores por compartirlos con nosotros.

INTRODUCCIÓN

SÍNDROME DE CABEZA CAÍDA COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DE MIASTENIA AUTOINMUNE ANTI-MUSK

Autora principal: María Luisa Almarcha Menargues.

Coautora: Laura González Martín.

Supervisor: Francisco José Navacerrada Barrero.

Hospital Universitario Infanta Sofía, Madrid

El síndrome de cabeza caída es una entidad infrecuente con un diagnóstico diferencial muy amplio. Con el fin de orientar adecuadamente el diagnóstico etiológico es preciso realizar una categorización subsindrómica, bien a nivel del sistema nervioso central, del sistema nervioso periférico o en el plano osteomuscular. Presentamos un caso de un paciente con debilidad fija y aislada en la musculatura extensora del cuello como manifestación de una miastenia gravis autoinmune con anticuerpos anti-MuSK.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Varón 50 años que consulta por debilidad aislada en la extensión del cuello. Es fumador como único antecedente de interés y presenta un cuadro de 3 meses de evolución de dificultad para sostener la cabeza. El inicio de los síntomas se acompañó de intenso dolor cervical junto a una infección de vías respiratorias. Refiere mejoría parcial de la debilidad con fisioterapia. No hay síntomas bulbares ni disnea. No refiere movimientos involuntarios, alteración autonómica o sensitiva, ni trastorno cognitivo.

En la exploración neurológica se objetiva exclusivamente debilidad fija exclusiva de la musculatura extensora del cuello (**Figura 1**) sin atrofia, debilidad o fatigabilidad bulbar o en otro grupo muscular. No tiene signos de afectación piramidal o extrapiramidal, dolor o restricciones a la movilidad.

Se realizó analítica con hemograma, coagulación, bioquímica con CPK y proteinograma que fueron normales. Radiografía simple de columna cervical con datos de artrosis leve. Serología VHB, VHC, VIH y sífilis negativas. Estudio de anticuerpos (Ac) en sangre (Ac antinucleares, Ac anti-gangliósidos, Ac anti receptor de acetil colina (ARAC)) negativos. La RNM cerebral, canal medular cervical, estructuras óseas y musculatura no mostraron alteraciones. En el estudio electrodiagnóstico los estudios de conducción motora (incluyendo el nervio facial y accesorio espinal) y sensitiva, así como el EMG (que incluye exploración del trapecio y paraespinales cervicales) no mostraron anomalías de interés. En la estimulación repetitiva a 3Hz del nervio accesorio espinal derecho con registro en trapecio superior (**Figura 2**), se observa, de manera consistente y reproducible, una respuesta decremental del potencial de acción muscular que llega a su máximo en el 5º estímulo.

Ante la sospecha de un síndrome miástenico post-sináptico adquirido se inició tratamiento con piridostigmina, sin beneficio sintomático, y prednisona oral hasta alcanzar dosis de mg/kg/día.



Figura 1. Debilidad axial exclusiva de la musculatura extensora del cuello.

Con el tratamiento esteroideo el paciente presenta una mejoría subjetiva al cabo de un mes, pudiendo mantener durante más tiempo la cabeza erguida, aunque no se demostró variación en la exploración.

Se completó el estudio etiológico dirigido con TC torácico que no muestra patología tímica y anticuerpos anti MuSK resultando positivos (1.13 nmol/l).

DISCUSIÓN

El síndrome de cabeza caída es una entidad inhabitual, con un amplio diagnóstico diferencial, que incluye muchas enfermedades con tratamiento específico y con implicaciones pronósticas muy relevantes. Por este motivo es importante perseguir un diagnóstico etiológico, para lo cual es muy útil, como mostramos en este caso, un abordaje subsindrómico tratando de localizar el problema.

En primer lugar, han de evaluarse deformidades del sistema musculo esquelético, que se manifiestan típicamente con cifosis y alteraciones en la radiografía simple y resonancia magnética cervical. Después, se debe valorar la posibilidad de una distonía focal, que tiene un abordaje etiológico y terapéutico muy concreto, para lo cual la anamnesis y exploración clínica es determinante, siendo en ocasiones necesario el registro electrofisiológico.

Finalmente hay que considerar que una disfunción a cualquier nivel del sistema nervioso periférico puede ser la causa de una debilidad de extensores del cuello. A este respecto es de especial importancia, bien por las implicaciones pronósticas o por la existencia de tratamiento específico para cambiar la evolución de la enfermedad, la búsqueda dirigida de enfermedades neurodegenerativas de motoneurona, polineuropatías disimunes, miastenias autoinmunes, miopatías inflamatorias, distrofia miotónica tipo 1 y enfermedad de Pompe, si bien el diagnóstico diferencial incluye muchas otras etiologías.

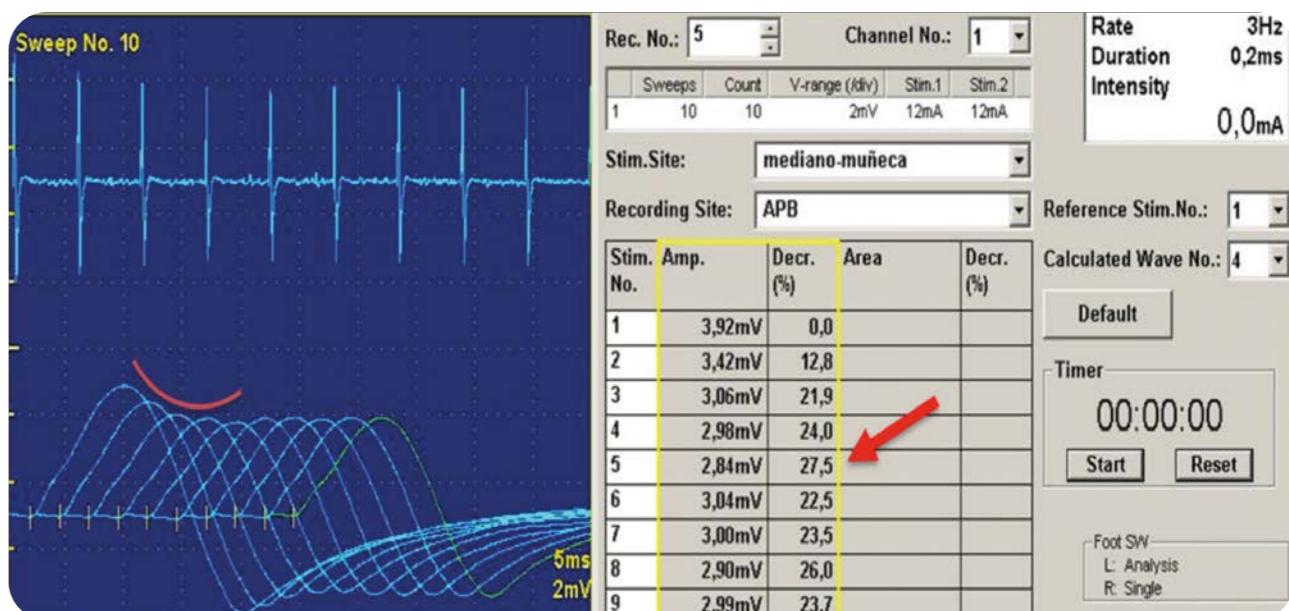


Figura 2. Estimulación repetitiva a 3 Hz del nervio accesorio en el que se observa respuesta decremental del cMAP.

Tal y como se describe en nuestro caso, la valoración clínica y electrodiagnóstica orienta de manera sólida a una disfunción de la transmisión neuromuscular post-sináptica. Las peculiaridades clínicas (debilidad fija y afectación de extensores de cuello) y analíticas (ARAC negativos) de este paciente, nos orientaron definitivamente al diagnóstico de miastenia autoinmune anti MuSK.

Como características distintivas de esta entidad conviene remarcar que: la afectación muscular habitual es en forma de fatigabilidad, pero también es frecuente la debilidad fija a nivel bulbar y espinal cervical; los Ac anti MuSK son muy específicos, pertenecen al subtipo IgG 4 y sus niveles cuantitativos se relacionan con la actividad de la enfermedad; rara vez se asocian a patología tímica y la timectomía no ha mostrado beneficios; no hay respuesta a anticolinesterásicos; y por último, Rituximab debe considerarse como segunda línea si los esteroides no controlan la enfermedad.

CONCLUSIÓN

Describimos un caso de miastenia antiMuSK que se manifiesta con una debilidad aislada de extensores del cuello. El síndrome de cabeza caída supone un auténtico reto diagnóstico por la gran cantidad de enfermedades potencialmente causales, muchas de ellas con un pronóstico y manejo clínico específicos.

Bibliografía seleccionada

1. Cauchi M, Marsh E. A practical approach to the patient presenting with dropped head. *Pract Neurol.* 2016 Dec;16(6):445-451.
2. Pasnoor M, Dimachkie MM, Farmakidis C, Barohn RJ. Diagnosis of Myasthenia Gravis. *Neurol Clin.* 2018 May;36(2):261-274.
3. Farmakidis C, Pasnoor M, Dimachkie MM, Barohn RJ. Treatment of Myasthenia Gravis. *Neurol Clin.* 2018 May;36(2):311-337.
4. Hehir MK, Hobson-Webb LD, Benatar M, Barnett C, Silvestri NJ, Howard JF Jr, Howard D, Visser A, Crum BA, Nowak R, Beekman R, Kumar A, Ruzhansky K, Chen IA, Pulley MT, LaBoy SM, Fellman MA, Greene SM, Pasnoor M, Burns TM. Rituximab as treatment for anti-MuSK myasthenia gravis: Multicenter blinded prospective review. *Neurology.* 2017 Sep 5;89(10):1069-1077.



INTRODUCCIÓN

CASO CLÍNICO

PRESENTACIÓN INHABITUAL DE UN SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

Autora principal: María Luisa Almarcha Menargues.

Coautora: Laura González Martín.

Supervisor: Francisco José Navacerrada Barrero.

Hospital Universitario Infanta Sofía, Madrid.

La polirradiculoneuropatía aguda inmunomediada o síndrome de Guillain-Barré (SGB) constituye un grupo heterogéneo de entidades que afectan al nervio periférico, que comparten una fisiopatología mayoritariamente autoinmune, típicamente post infecciosa y presentan un curso monofásico. Dado que puede asociarse a una morbilidad y mortalidad significativa, que tiene una presentación aguda y que existe la posibilidad de un manejo específico que modifique su evolución natural, se considera, en el ámbito clínico, como una patología tiempo-dependiente. En este tipo de procesos se recomienda tener siempre un alto índice de sospecha ante presentaciones típicas, pero también es de crucial importancia conocer los límites gnoseológicos, las presentaciones infrecuentes o atípicas, así como otras patologías con presentaciones clínicas similares.

Presentamos un caso de SGB con presentación atípica por la presencia de hiperreflexia y síntomas asimétricos en el momento del diagnóstico, con una descripción final de variante electro-clínica AMAN (forma motora axonal).

Anamnesis

Mujer de 13 años sin antecedentes de interés que consulta por dolor y debilidad en extremidades inferiores. La paciente comienza inicialmente con dolor e impotencia funcional en ambos miembros inferiores que relaciona con el ejercicio. En los siguientes 2-3 días evoluciona con debilidad bilateral progresiva en ambos miembros inferiores, levemente asimétrica ($I > D$) sin patrón segmentario que llega a su máxima intensidad a la semana tras lo que se estabiliza con desaparición del dolor. No presenta debilidad en miembros superiores, ni tampoco síntomas bulbares, alteraciones visuales, alteración de conciencia o ataxia. No tiene síntomas sensitivos deficitarios y no hay alteración de esfínteres. Tampoco relata historia de traumatismo previo. En las semanas previas no hay fiebre ni un cuadro compatible con un proceso infeccioso.

En la exploración neurológica el nivel de conciencia es normal, el estado cognitivo es normal y no muestra datos de psicopatología. Los nervios craneales son normales y no hay signos de disfunción cerebelosa. El tono y el volumen muscular es normal. No presenta movimientos involuntarios. Su balance muscular es: Debilidad 4/5 en dorsiflexión y flexión plantar en pie derecho y debilidad 3/5 en dorsiflexión y flexión plantar del pie izquierdo, a lo que se añade debilidad en flexión de ambas caderas 4/5. El resto es normal. Los reflejos miotáticos están exaltados sin aumento área reflexógena ni signos de liberación piramidal. No alteración sensitiva táctil ni propioceptiva. La marcha es autónoma con mínima claudicación para caminar de talones y puntillas.

En las pruebas complementarias destacan hemograma, coagulación, bioquímica básica sin alteraciones, que incluye una CPK normal.

El estudio electrodiagnóstico, realizado a los 10 días del inicio de los síntomas muestra: (1) ENG con las amplitudes de los potenciales de acción muscular (CMAP) uniformemente disminuidas (entre 0,5-1.5mV) en ambos peroneos y tibiales, con latencias motoras y velocidades de conducción segmentarias normales (**Figura 1**), (2) ausencia de incremento en la amplitud de los CMAP tras potenciación tetánica, (3) conducciones sensitivas con amplitud y latencias de los potenciales sensitivo (sNAP) dentro de la normalidad y (4) EMG, donde no se observaba actividad de denervación y se evidencia un patrón de máximo esfuerzo reducido.

Se completó con una RNM lumbosacra con contraste (**Figura 2**) donde se observa el engrosamiento de las raíces de la cola de caballo con captación del contraste siendo la afectación más prominente en las raíces L5, S1 y S2.

Durante el ingreso se solicitó coprocultivo que no detectaba los siguientes microorganismos: Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia y Aeromonas. Así como estudio de anticuerpos anti gangliosidos IgG (GM1, GM2, GM3, GM4, GD1a, GD1b, GD2, GD3, GT1a, GT1b, GQ1b) en san-

gre que también fueron negativos. Las serologías a VIH, Borrelia Burdorferi, VHZ, VHS y CMV no eran consistentes con una infección activa.

En este escenario clínico se plantea como diagnóstico más probable un SGB, en su variante AMAN (forma motora axonal pura). Tras la discusión clínica con el servicio de pediatría, se decidió no realizar intervención farmacológica, dada la estabilización y tendencia a la mejoría, ni punción lumbar para el diagnóstico diferencial. En los días sucesivos, la paciente presentó una mejoría progresiva de los síntomas mostrándose totalmente asintomática y con exploración normal en el momento del alta de planta de hospitalización (21 días desde el inicio de los síntomas).

DISCUSIÓN

El SGB constituye una de las urgencias tiempo-dependientes más importantes a considerar en la actividad asistencial de neurología. Al igual que en otras urgencias es muy recomendable estar familiarizado tanto con su diagnóstico diferencial (patologías que pueden simular un SGB,

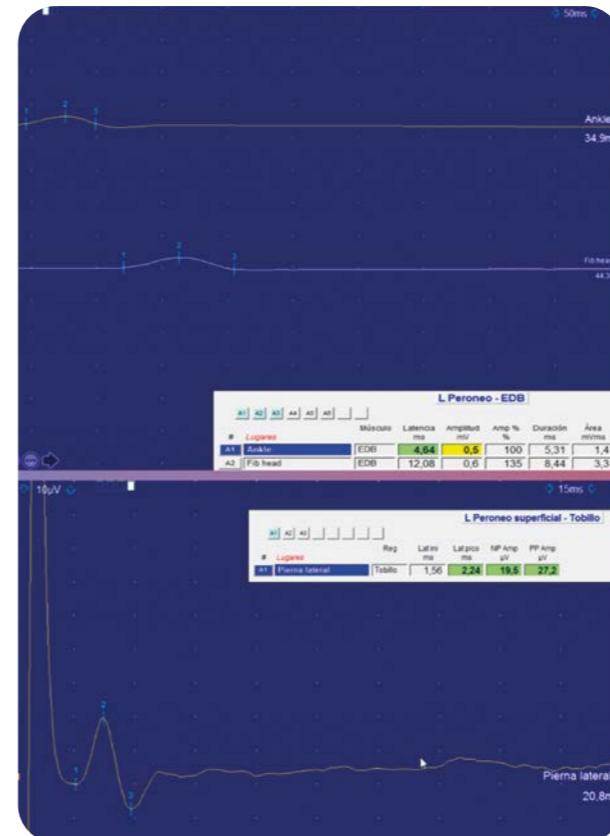


Figura 1. ENG motor (arriba) y sensitivo (abajo) del nervio peroneo izquierdo que muestra un CMAP de amplitud y área disminuido con latencias y VC motora normales. El ENG sensitivo no muestra anomalías



Figura 2. RNM lumbosacra que muestra engrosamiento de las raíces de la cola de caballo con moderada captación del contraste, compatible con diagnóstico clínico de SGB.

como es típicamente una mielitis transversa o una mielitis fláccida aguda), como con sus variantes clínicas y sus formas de presentación (formas sensitivo-motora típica, motora pura, sensitiva pura, faringo-cérvico-braquial, síndrome de Miller-Fisher y encefalitis de Bickerstaff).

Aunque la categorización fisiopatológica se apoya en los estudios electrodiagnósticos, que en ocasiones necesitan ser seriados, y en pruebas analíticas (serologías, autoanticuerpos, etc...), el reconocimiento de esta entidad es esencialmente clínico y no es aceptable, en la mayoría de las veces, esperar a estos estudios para hacer un diagnóstico operativo y proponer una estrategia de tratamiento. Por este motivo se ha hecho un esfuerzo en proponer criterios clínicos de consenso a nivel internacional para poder facilitar el diagnóstico y la toma de decisiones de forma precoz. Dentro de estos criterios diagnósticos, se encuentra como un requerimiento "obligatorio", la hipo o arreflexia en los miembros afectos clínicamente. Sin embargo, es importante conocer, que existen variantes clínicas que muestra de manera consistente los reflejos normales o incluso exaltados, siendo las variantes AMAN y AMSAN las más frecuentemente implicadas. La incidencia global de estas formas electroclínicas es muy variable, suponiendo entre un 5-20% en Europa.

El cuadro clínico que se describe es un buen ejemplo de presentación clínica atípica de un SGB que supone una excepción a los criterios diagnósticos formales por la presencia de hiperreflexia al diagnóstico en los miembros afectos. En una reciente revisión sistemática se pone de manifiesto que cualquier variante clínica de SGB puede presentarse con hiperreflexia al diagnóstico, si bien lo más frecuente es que se trate de formas axonales puras (56%), que típicamente se preceden de cuadros gastrointestinales (56%) y que presentan auto-reactividad humorla frente a gangliósidos de la mielina (89,7%). La hipótesis fisiopatológica propuesta, a la luz de los hallazgos electrofisiológicos en estos pacientes, sugiere una hiperexcitabilidad de la neurona motora y de la conducción central, si bien la causa última es esencialmente desconocida.

Otro aspecto muy llamativo en este subtipo de pacientes es la rápida mejoría y buen pronóstico funcional que habitualmente se asocia. Este hecho se puede explicar por que en muchos casos de AMAN, aparece un fenómeno eléctrico denominado fallo de conducción reversible que consiste en un bloqueo de conducción transitorio producido por la disfunción nodal mediada por anticuerpos antigangliósidos (los mas frecuentemente asociados en el AMAN son los anticuerpos Anti-GM1, Anti-GD1a). Este fenómeno se ha de sospechar si existe una mejoría clínica precoz, como es el caso de nuestra paciente, asociada a una rápida normalización de las amplitudes de los CMAp.

CONCLUSIÓN

El SGB es una urgencia neurológica tiempo-dependiente y sus variantes clínicas sin hipo o arreflexia siguen suponiendo una gran dificultad diagnóstica que puede llevar al retraso en el tratamiento. Como en toda patología urgente es necesario familiarizarse con los límites gnoseológicos y las formas de presentación atípicas para evitar retrasos en su manejo clínico.

Bibliografía seleccionada

1. Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, Bateman K, Ferreira MLB, Cornblath DR, van Doorn PA, Dourado ME, Hughes RAC, Islam B, Kusunoki S, Pardo CA, Reisin R, Sejvar JJ, Shahrizaila N, Soares C, Umapathi T, Wang Y, Yiu EM, Willison HJ, Jacobs BC. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. Nat Rev Neurol. 2019 Nov;15(11):671-683.
2. Uncini A, Notturno F, Kuwabara S. Hyper-reflexia in Guillain-Barré syndrome: systematic review. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020 Mar;91(3):278-284.
3. Uncini A, Susuki K, Yuki N. Nodo-paranodopathy: beyond the demyelinating and axonal classification in anti-ganglioside antibody-mediated neuropathies. Clin Neuropysiol. 2013 Oct;124(10):1928-34



INTRODUCCIÓN

PACIENTE CON "CONTRACTURAS MUSCULARES" PROGRESIVAS. LA IMPORTANCIA DEL OJO CLÍNICO

Autora Principal: **Estefanía Cantador Pavón.**

Supervisora: **María Carmen Martín Llorente.**

Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid

El síndrome de persona rígida (SPR) o Stiff-man se caracteriza por rigidez muscular y espasmos que implican a la musculatura axial, dificultando la deambulación. Como base fisiopatogénica, se propone una interneuronitis espinal¹ de etiología inmune, relacionada con la existencia de anticuerpos anti-ácido glutámico descarboxilasa (anti GAD) bloqueando la inhibición central sobre la actividad muscular². A continuación, presentamos un caso clínico que subraya la importancia de una elevada sospecha clínica para diagnosticar este cuadro.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Varón de 47 años sin ningún antecedente personal (incluyendo factores de riesgo cardiovascular) o familiar de interés. El paciente refiere cuadro de 5 años de contracturas musculares dolorosas. Éstas inicialmente se localizaban en extremidades inferiores, y posteriormente también en musculatura abdominal e intercostal, y por último en manos. Puede desencadenarlas con la actividad, como con la deambulación. Cuando acude a consultas, la sintomatología le limita para desempeñar su actividad laboral y para la marcha, pudiendo caminar a una intensidad suave para evitar la aparición de contracturas.

Exploración

Las funciones superiores están conservadas. No se observa ptosis ni alteraciones del resto de pares craneales. A nivel motor, no se objetivan amiotrofias ni fasciculaciones, el balance muscular y el tono son normales y tampoco presenta miotonía clínica. Llama la atención que, al ponerse de puntillas, se desencadena una contractura muscular dolorosa en gemelos. La sensibilidad tactoalgésica y de cordones posteriores es normal. No existen signos de alteración cerebelosa. La marcha tiene un patrón normal.

Un año después de la primera consulta, aparecen fasciculaciones en extremidades. Además, la exploración varía, evidenciándose hipertrismo muscular, hiperreflexia rotuliana con aumento de área reflexógena e incapacidad para caminar de puntillas por aparecer calambre doloroso.

Pruebas complementarias

- Analítica de cribado (patología neuromuscular).** Destaca CPK ligeramente aumentada (máximo de 220).
- ENG 2019 y 2020.** Sin signos de afectación de nervio periférico, salvo hallazgos compatibles con síndrome del tarso anterior derecho
- EMG octubre 2019.** Sin atrofia ni actividad espontánea. El gemelo izquierdo presenta mioquimias y alguna fasciculación aislada (**Figu-**

ra 1). Tras contracción voluntaria de gemelo, se desencadena una contractura muscular.

- EMG febrero 2020.** Actividad muscular continua en reposo de las unidades motrices en tibial anterior derecho y musculatura paravertebral torácica. Fasciculaciones aisladas en todos los músculos explorados de miembros inferiores (tibial anterior, vasto medial de cuádriceps, recto femoral y gemelo interno bilaterales). Trazado interferencial, no se objetiva denervación. Se induce contractura muscular cuando el paciente activa el músculo correspondiente. Probable síndrome de Stiffman.

Tras estos hallazgos neurofisiológicos, se completa estudio con screening inmunológico y para descartar neoplasia oculta:

- TAC toracoabdominal y ecografía testicular** sin imágenes sugestivas de malignidad
- RMN craneocervical:** anodina
- Líquido cefalorraquídeo:** hiperproteinorraquia leve de 51.70 mg/dl (rango de normalidad: 15.0-40.0), con glucorraquia y lactato normales. Se aísla una única célula. Microbiología negativa. No se detectan bandas oligoclonales.
- Inmunoblot en suero:** negativo.
- AntiGAD 65:** negativo. Un año después, se analiza antiGAD, que resulta positivo (10.96)

Diagnóstico

Según los criterios de Dalakas (2009), ante rigidez, espasmos musculares dolorosos, positividad para anticuerpos anti-GAD y actividad muscular continua en el EMG, habiéndose descartado otros diagnósticos más probables, la sospecha diagnóstica es de síndrome de persona rígida¹.

Evolución

Como tratamiento sintomático, se prueba con diazepam (dosis máxima de 15mg al día), siendo poco efectivo. Se añade clonazepam y posteriormente baclofeno, con mejoría parcial.

Pensando en el síndrome de persona rígida, se inicia carbamazepina y por mal control de los síntomas, se administra un ciclo de inmunoglobulina intravenosa en 2019. El paciente empeora subjetivamente y también progresan la exploración. Es en ese momento cuando se repiten los anticuerpos anti-GAD y resultan positivos.

Se realiza un ciclo de prednisona a pauta descendente con mejoría los primeros días (los calambres se alivian un 50%), por lo que se repite un nuevo ciclo y se inicia Rituximab (infusión semanal durante un mes). Está pendiente de revisión para valorar evolución clínica.

DISCUSIÓN

El síndrome de la persona rígida (SPR) es infrecuente y entre los criterios clínicos para el diag-

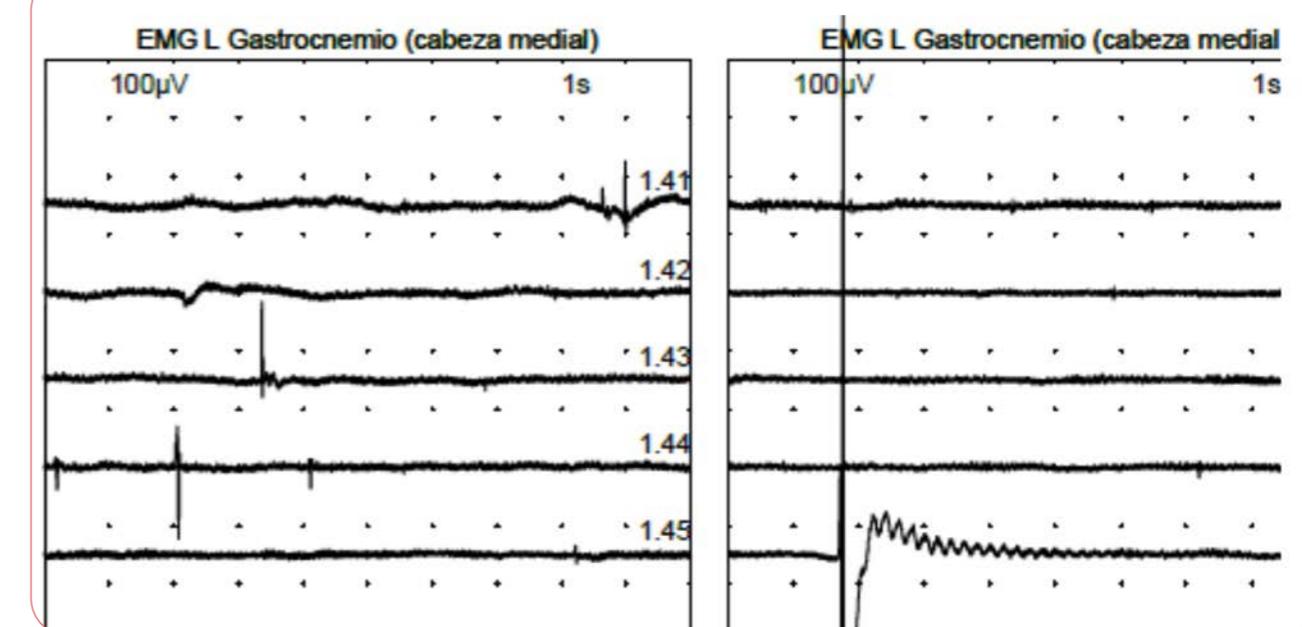


Figura 1. Electromiograma febrero 2020. Se observan en gastrocnemio izquierdo actividad espontánea en forma de fasciculaciones (izquierda) y descargas miotónicas (derecha).

nóstico hay que tener en cuenta el desarrollo insidioso de rigidez axial y extremidades, los espasmos episódicos superpuestos a la rigidez y ninguna otra enfermedad que explique los síntomas².

La contracción involuntaria persistente puede verse durante el EMG de aguja como resultado de ciertas enfermedades de origen central, como en la distonía, síndrome de persona rígida (Stiff-man) o tétanos³. Por el curso clínico progresivo y la evolución en años, nos orienta a SPR. Otro diagnóstico diferencial que plantearse serían los síndromes de hiperexcitabilidad de nervio periférico (como el síndrome de Isaacs), pero la ausencia de neuromitonía u otros hallazgos característicos como los post-potenciales en el electroneurograma, nos hace descartarlos.

Además, es muy característica la positividad de los anticuerpos anti-GAD, si bien, positivizaron durante el curso evolutivo del cuadro. Existen dos isoformas: anti-GAD 65 (positivos en el 80% de SPR) y anti-GAD67 (en el 60% aproximadamente); aunque en la literatura se suele describir anti-GAD como sinónimo de anti-GAD65.

Se ha descrito un porcentaje bajo de pacientes en los que el SPR sucede en contexto de síndrome paraneoplásico. En nuestro paciente se descarta neoplasia oculta tras más de 5 años de evolución de la enfermedad.

Dentro del tratamiento sintomático, se considera como primera opción las benzodiazepinas (sobre todo diazepam, también clonazepam). Si no existe un alivio sintomático adecuado, se usa la inmunoterapia, generalmente con inmunoglobulina cuando se desea efecto rápido⁴. Se han publicado casos clínicos en los que describen efectividad con el rituximab, aunque en el estudio con más evidencia realizado hasta ahora (ensayo clínico randomizado) no muestra superioridad con respecto a placebo⁵.

CONCLUSIÓN

Ante un paciente con espasmos musculares, rigidez axial y/o de extremidades que le deteriora la deambulación y actividad continua de unidad motora en el EMG (que puede mejorar con diazepam), hay que pensar en un síndrome de persona rígida o Stiff-man³. Hay que excluir otros diagnósticos, pero es importante la sospecha clínica para identificarlos e iniciar tratamiento inmunomodulador y además, descartar cuadro paraneoplásico ya que existe un pequeño porcentaje de pacientes en los que es de etiología paraneoplásica, y es necesario descartar neoplasia oculta. La positividad de anticuerpos anti-GAD (dos tercios de los pacientes) puede ser útil.

Bibliografía seleccionada

1. Sarva H, Deik A, Ullah A, Severt WL. Clinical spectrum of stiff person syndrome: a review of recent reports. *Tremor and other hyperkinetic movements* (New York, N.Y.) 2016 Jan 01;:6:340.
2. Shaw PJ. Stiff-man syndrome and its variants. *Lancet*. 1999; 353(9147):86.
3. Preston DC, Saphiro BE. Basic Electromyography. *Electromyography and Neuromuscular Disorders. Clinical-Electrophysiologic Correlations*. Third Edition. Elsevier Saunders. 2013. 235-248.
4. Ortiz JF, Ghani MR, Morillo Cox Á, Tambo W, Bashir F, Wirth M, et al. Stiff-Person Syndrome: A Treatment Update and New Directions. *Curēus* (Palo Alto, CA) 2020 Dec 09;:12(12):e11995.Preston saphiro
5. Dalakas MC, Rakocevic G, Dambrosia JM, Alexopoulos H, McElroy B. A double-blind, placebo-controlled study of rituximab in patients with stiff person syndrome. *Ann Neurol* 2017 -08;82(2):271.



INTRODUCCIÓN

¿EXISTE LA ELA PLUS? ¿Y LA ELA PARANEOPLÁSICA?

Autora Principal: **Estefanía Cantador Pavón.**

Supervisora: **María Elena Novillo López.**

Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid.

En la bibliografía, se ha descrito el término esclerosis lateral amiotrofa (ELA) plus para los casos de pacientes con ELA en los que aparecen también síntomas y signos no motores¹.

Por otra parte, también existen estudios publicados que sugieren un mecanismo paraneoplásico de la enfermedad, aunque la ELA no se encuentre dentro de los síndromes clásicos así descritos.

A continuación, presentamos un caso clínico que ejemplifica estas cuestiones.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Mujer de 87 años presenta como antecedentes personales de interés: hipertensión arterial, cáncer ductal infiltrante de mama izquierda con tratamiento incompleto por decisión de la paciente (tumorectomía en 2019 sin ningún tratamiento adyuvante), enfermedad renal crónica, estenosis aórtica tratada con TAVI en octubre de 2019 y bloqueo de rama izquierda (marcapasos en 2019). Se encuentra tratada con ácido acetilsalicílico, clopidogrel, furosemida, amlodipino y omeprazol.

Ingresa a cargo de Neurología en febrero de 2020 para estudio de cuadro progresivo de tres meses de inestabilidad, debilidad izquierda y discoordinación para los movimientos. Además, alteración del habla y disfagia para líquidos, sin disnea. No clínica esfinteriana. En tres meses pasa de ser totalmente independiente a precisar ayuda para las actividades básicas de la vida diaria.

Exploración

- Funciones superiores:** labilidad emocional.
- Lenguaje:** disartria moderada, hipofonía
- Pares craneales, destaca:** mirada conjugada con restricción para la supraversión, nistagmo inagotable que cambia de dirección (horizontal rotatorio en lateroversiones y componente vertical en supraversión). Disfagia para líquidos.
- Motor:** atrofia lingual y distal en manos (predominio en eminencia hipotenar izquierda, **(Figura 1)**). Paresia proximal asimétrica en miembros superiores (BM 4+/5 en el lado izquierdo y BM 3/5 en extremidad superior derecha) y en miembro inferior izquierdo (BM 3/5 en flexión de cadera izquierda). Hiperreflexia generalizada con clonus aquileo. Hoffmann positivo. No se objetivan fasciculaciones lingüales o en otras regiones corporales.
- Sensitivo:** hipoestesia de extremidades inferiores hasta raíz de miembros, alteración de la sensibilidad propioceptiva global.
- Coordinación:** dismetría dedo-nariz de predominio izquierdo, disdiadococinesia izquierda. Inestabilidad de tronco en sedestación.

- Marcha:** atáxica, con aumento de base de sustentación.

Pruebas complementarias

- Analítica sin alteraciones de interés.** Se incluyen serologías, marcadores tumorales, estudio inmunológico y anticuerpos onconeuronales.
- RM cráneocervical:** sin hallazgos reseñables
- Electroneurograma.** Sin afectación de nervio periférico.
- Electromiograma (Figura 2).** Actividad espontánea en forma de ondas positivas en tibial anterior derecho e izquierdo, ambos gastrocnemios (cabeza medial), ambos cuádriceps, primer interóseo dorsal de la mano derecha e izquierda. Fasciculaciones y fibrilaciones en el primer interóseo dorsal de ambas manos. Por otra parte, también se objetiva pérdida de

neuronas motoras en todos los músculos comentados previamente. No se estudia musculatura bulbar por escasa tolerancia a la prueba por parte de la paciente.

- Electroencefalograma:** anodino
- Líquido cefalorraquídeo.** Bioquímica: 8 células, proteinorraquia y glucorraquia en rango de normalidad. Microbiología negativa. Se detectan bandas oligoclonales de síntesis intratecal. La citología para células malignas y la proteína 14-3-3 son negativas.
- TC toracoabdominopélvico:** sin imágenes sugerivas de malignidad.

Diagnóstico

Se trata de un cuadro subagudo y rápidamente progresivo, de afectación de primera y segunda motoneurona, sensitiva, troncoencefálica y cere-



Figura 1. Atrofia de eminencia hipotenar bilateral, siendo más llamativa en el lado izquierdo.

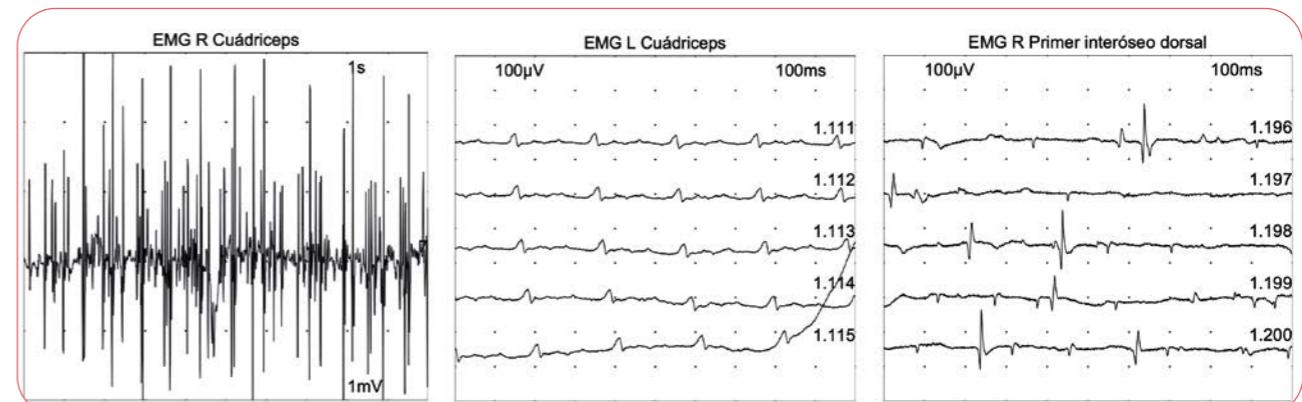


Figura 2. Estudio neurofisiológico de la paciente. El electromiograma muestra un patrón denervativo tras la contracción del cuádriceps derecho, además de actividad espontánea en forma de ondas positivas (cuádriceps izquierdo, primer interóseo dorsal derecho), fasciculaciones y fibrilaciones (primer interóseo dorsal derecho). **R:** derecho, **L:** izquierdo

belosa. Los resultados neurofisiológicos muestran actividad espontánea en dos regiones corporales con trazados de denervación, y sin haber otro diagnóstico más probable tras el estudio completo, nos parece compatible con una probable Esclerosis Lateral Amiotrófica (Criterios de El Escorial modificados²).

Por tanto y revisando la bibliografía, nuestra impresión diagnóstica es de ELA plus de etiología paraneoplásica, atendiendo a los criterios de Graus³.

Evolución

La paciente recibe bolos de metilprednisolona intravenosa de 1 gramo/día en pauta descendente. Además, se administra un ciclo de 5 días de gammaglobulina iv, a razón de 0.4mg/kg peso/día. Sin embargo, a pesar de la terapia inmunomoduladora, solo mejora levemente el nistagmo de la paciente. La enfermedad ha seguido una evolución tórpida y rápida, encontrándose actualmente en cuidados paliativos domiciliarios.

DISCUSIÓN

En la literatura se han recogido series de casos en los que se cumplen los criterios de El Escorial para ELA además de otros síntomas y signos no piramidales sobreañadidos al cuadro, introduciéndose el término de "ELA plus". Uno de los trabajos con mayor tamaño muestral incluye una cohorte de 550 pacientes con criterios de ELA, de los que un 13,6% presentan al menos un síntoma no motor, siendo el más frecuente la dismotilidad ocular. De ellos, el inicio bulbar se da en más de la mitad de los pacientes, y éstos tienen peor pronóstico¹.

A pesar de no ser uno de los cuadros paraneoplásicos clásicamente establecidos, existen trabajos publicados donde se recogen pacientes con criterios de ELA que cumplen los criterios de Graus³ para síndrome neurológico paraneoplásico. Apoyan esta teoría la positividad de autoanticuerpos onconeuronales (existen hasta un 50% de falsos negativos), datos inflamatorios en LCR (bandas oligoclonales, como el caso de nuestra paciente), mejoría con el tratamiento de la enfermedad oncológica subyacente y con terapias inmunomoduladoras⁴.

En un estudio retrospectivo entre 2011-2016 publicado en *Journal of Neurology*, se incluyen 2200 pacientes con ELA definida clínica⁵. 8 de los pacientes cumplen criterios de ELA paraneoplásica definida, llamando la atención que la mitad presentaban al menos un síntoma o signo no motor. El anticuerpo antineuronal más frecuente encontrado es anti-Hu. Todos reciben inmunoglobulina intravenosa y si se puede, tratamiento de la neoplasia subyacente (n=7), estabilizándose la sintomatología neurológica en 6 de los sujetos y mejorando uno de ellos.

En nuestro de caso y a pesar de recibir terapia inmunomodulador, apenas mejora inicialmente, progresando posteriormente la enfermedad. No se intervienen restos tumorales de cáncer de mama por decisión de la paciente.

CONCLUSIONES

Hablamos de ELA plus cuando se incluye al menos un síntoma no motor. Se ha descrito la ELA paraneoplásica, la cual, debería sospecharse en pacientes menores de 40-50 años, que presenten síntomas no motores, con un curso subagudo rápidamente progresivo y con antecedentes de cáncer en los 2 años peridiagnóstico. Apoyarían el diagnóstico la positividad de anticuerpos onconeuroanles y la mejoría del cuadro con el tratamiento de la neoplasia subyacente y/o tratamiento inmunomodulador. Es importante la identificación de estos pacientes por el potencial beneficio de la inmunoterapia y para el screening de neoplasia ocultas, si ésta no se conocía previamente.

Bibliografía seleccionada

- McCluskey L, Vandriel S, Elman L, Van Deerlin VM, Powers J, Boller A, et al. ALS-Plus syndrome: Non-pyramidal features in a large ALS cohort. *Journal of the neurological sciences* 2014;345(1):118-124.
- Rodríguez de Rivera Garrido FJ. Esclerosis lateral amiotrofa. Manual de Enfermedades Neuromusculares. Eduardo Gutiérrez Rivas. Ergon. 2019. 147-157
- Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *Psychiatry* 2004;75(8):1135.
- Mélé N, Berzero G, Maisonobe T, et al. Motor neuron disease of paraneoplastic origin: a rare but treatable condition. *Journal of Neurology*. Springer. 2018
- Coria P, Gordon PH, Camdessanche J. Is there a paraneoplastic ALS? Amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal degeneration 2015 Jun;16(3-4):252-257.



INTRODUCCIÓN

ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA E INFECCIÓN POR HTLV-1: CAUSA O COINCIDENCIA

Autores: Michael A. Palacios Mendoza¹; Irene Catalina Álvarez¹; Sergio López Anguita².

¹Servicio de Neurología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. ²Servicio de Neurología. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla.

El Virus Linfotrópico de Células T Humanas tipo 1 (HTLV-1) es un retrovirus endémico de zonas geográficas definidas. Se estiman cerca de 20 millones de personas infectadas a nivel mundial, pero sólo un 2-5% desarrollan síntomas neurológicos¹. Dentro de las manifestaciones neurológicas asociadas al HTLV-1, la enfermedad de neurona motora es una de las más raras, afectando a un 2% de estos sujetos^{1,2}. Reportamos el caso de una paciente con enfermedad de motoneurona e infección por HTLV-1.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Antecedentes personales: Insomnio. Trastorno del estado del ánimo. No antecedentes familiares relevantes.

Enfermedad actual

Mujer de 44 años, natural de República Dominicana (reside en España desde hace 20 años), ingresa por cuadro clínico de inicio agudo, al despertar, de desviación de comisura bucal y debilidad de extremidades izquierdas. Con la sospecha de etiología vascular se decidió ingreso hospitalario para estudio. Tras pruebas complementarias y dados los hallazgos de la exploración, se realizó el diagnóstico de Enfermedad de 1º motoneurona, con estudio etiológico negativo; se inició Rehabilitación y fue dada de alta. Posteriormente, presenta empeoramiento progresivo con aparición de debilidad en extremidades contralaterales, por lo que en 05/2020 se realiza segundo ingreso para repetir pruebas y buscar datos clínicos/neurofisiológicos de afectación de 2º motoneurona. Al confirmarse estos datos se realiza el diagnóstico de Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), se inicia riluzol 50mg c/12h y es dada de alta. Un mes después es valorada en Consultas Externas solicitándose estudio de anticuerpos para HTLV-1 (dado país de procedencia). Es vista nuevamente en 09/2020 refiriendo empeoramiento marcado de fuerza muscular y revisándose los resultados de estudio de HTLV-1.

Exploración física

- **Primer ingreso (01/2020):** Disartria leve inteligible. Disfagia para líquidos. Hemiparesia izquierda leve, predominio distal. Hiperreflexia generalizada. Signo de Hoffman bilateral. Marcha autónoma.
- **Segundo ingreso (05/2020):** Disartria moderada inteligible. Atrofia y fasciculaciones lingüales. Fasciculaciones espontáneas en extremidades. Tetraparesia espástica de predominio distal y en miembros izquierdos. Hiperreflexia generalizada, con clonus en miembros izquierdos. Signo de Hoffman bilateral. Respuesta cutáneo-plantar extensora bilateral. Hipoestesia tactoalgésica en miembros derechos. Marcha pareo-espástica, requiriendo apoyo.

- **Consultas Externas (09/2020):** Atrofia de eminencia tenar bilateral. Empeoramiento marcado de tetraparesia espástica de predominio distal. Marcha imposible, requiere silla de ruedas para movilización. Resto similar a exploración previa.

Pruebas complementarias

- **Primer ingreso (01/2020):**

- Analítica de sangre: Hemograma, bioquímica, proteinograma, estudio de metales pesados, perfil tiroideo y vitaminas sin alteraciones. Autoinmunidad, marcadores tumorales y serologías (VIH, virus hepatotropos, herpesvirus, Borrelia, Brucella) negativos.
- Análisis de LCR: Sin células. Glucosa y proteínas normales. Inmunología, Microbiología y Anatomía patológica sin alteraciones.
- RM cerebral: Alteración de señal sutil, bilateral y simétrica de vía corticoespinal desde brazo posterior de cápsula interna hasta tronco-encéfalo, compatible con afectación degenerativa de la vía piramidal (**Figura 1**).
- RM de columna cervical: Sin alteraciones de señal en médula espinal.
- Estudio neurofisiológico (CMC PESS y EMG): Compatible con lesión de la vía piramidal que afecta a MMSS y MMII, con probable origen superior a niveles C7-C8 cervical (no pudiendo descartar lesión a nivel de tronco o superior).

- **Segundo ingreso (05/2020):**

- RM cerebral y columna cervical: Sin cambios con respecto a la previa.

- Estudio neurofisiológico (CMC, PESS, EMG): Signos de denervación aguda de grado severo en musculatura correspondiente a región bulbar y médula espinal (nivel cervical y lumbar) no objetivados en estudio previo. Resto sin cambios.

- **Consultas externas (09/2020):** Anticuerpos IgG para HTLV-1 en suero y LCR. ADN proviral HTLV-1 90 copias /10000 células mononucleares de sangre periférica.

Diagnóstico

Enfermedad de neurona motora (datos de 1º y 2º motoneurona) relacionada con infección por HTLV-1.

Evolución

Tras confirmarse positividad de anticuerpos para HTLV-1 y ADN proviral elevado, se decidió iniciar terapia con corticoesteroides, con lo cual ha presentado mejoría discreta de fuerza muscular. En la actualidad, se mantiene estable clínicamente y se ha iniciado tratamiento antirretroviral.

DISCUSIÓN

La enfermedad de neurona motora es una manifestación neurológica rara de la infección por HTLV-1¹. Aunque su patogenia es desconocida, se han propuesto mecanismos autoinmunitarios y de toxicidad directa. Además, estudios de necropsia han mostrado pérdida celular e infiltrados linfocitarios en el asta anterior de la médula espinal, junto con pérdida de axones/mielina y gliosis en el tracto corticoespinal, los mismos que se han reflejado en reportes de alteraciones en dicho tracto en neuroimagen^{1,3}.

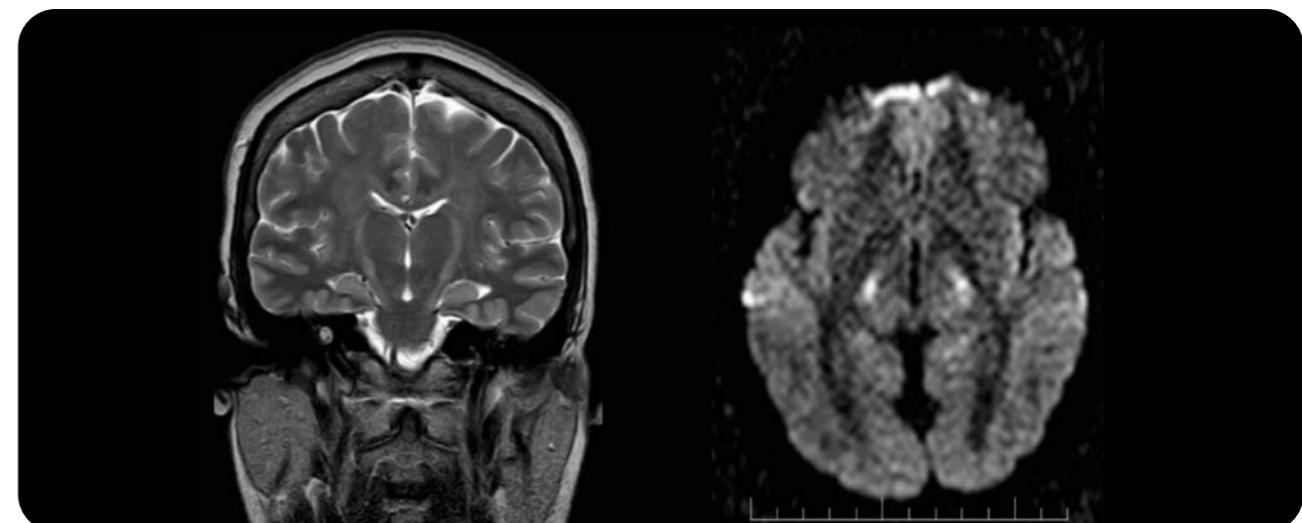


Figura 1. RM cerebral que muestra alteraciones de señal en T2 (izquierda), con restricción en secuencias de difusión (derecha), en vía piramidal bilateral.

El diagnóstico de esta patología, se basa en las características epidemiológicas y clínicas del paciente y la presencia de anticuerpos para HTLV-1 en suero o LCR^{1,2}. Actualmente, no existe tratamiento eficaz, habiéndose ensayado diversos fármacos como antirretrovirales, ácido valproico, corticoesteroides, entre otros, sin resultados consistentes. En el caso de los corticoesteroides, se han reportado casos de mejoría clínica transitoria en etapas tempranas y en sujetos con progresión rápida^{2,5}.

Nuestro caso trata de una mujer de 44 años, procedente de área endémica para HTLV-1, con tetraparesia espástica progresiva y signos sensitivos, asociando datos clínicos y neurofisiológicos de alteración de 1º y 2º motoneurona, afectación de tracto corticoespinal en neuroimagen y anticuerpos para HTLV-1 positivos en suero y LCR.

Frente a este cuadro clínico y dada la alta prevalencia de portadores asintomáticos para HTLV-1, es fundamental diferenciar, como parte del proceso diagnóstico, a aquellos pacientes con Enfermedad de motoneurona secundaria a HTLV-1 de los sujetos con ELA portadores asintomáticos de este virus. Con este fin, se han propuesto una serie de factores diferenciadores entre ambos grupos. Se han reportado datos clínicos "atípicos" para ELA que incluyen: disfunción vesical temprana, presencia de síntomas sensitivos y afectación multiorgánica^{1,2}. La carga de ADN proviral ha mostrado un papel importante como diferenciador, ya que sus niveles elevados se han asociado a infección activa por HTLV-1 en varios estudios^{1,4}. Adicionalmente, la respuesta a ciertos tratamientos podría ayudar a identificar a sujetos con infección sintomática por HTLV-1⁴. En nuestro caso, la presencia de hallazgos sensitivos, la carga de ADN proviral elevada y la respuesta parcial a corticoesteroides, apoya a nuestra hipótesis diagnóstica. Por otro lado, si bien el curso clínico habitual en casos secundarios a HTLV-1 es lentamente progresivo, se han reportado pacientes con curso clínico súbitos o rápidamente progresivos como el que se expone en este trabajo¹.

CONCLUSIONES

Este caso demuestra la importancia de un diagnóstico diferencial exhaustivo en sujetos con enfermedad de neurona motora, basado en las características de cada paciente. La infección por HTLV-1 debe ser considerada en este grupo de pacientes, sobre todo cuando provienen de un área endémica o presentan datos clínicos sugestivos.

Bibliografía seleccionada

1. Araujo A., Silva M. The HTLV-1 neurological complex. *Lancet Neurol.* 2006; 5:1068-76.
2. Alfahad T., Nath A. Retroviruses and amyotrophic lateral sclerosis. *Antiviral Res.* 2013; 99(2):180-7.
3. Yata S., Ogawa T., Sugihara S., Matsusue E., et al. HTLV-1 carrier with unusual brain MR imaging findings. *Neuroradiology.* 2004; 46:755-8.
4. Silva M., Leite A., Alamy A., Chimelli L., et al. ALS syndrome in HTLV-1 infection. *Neurology.* 2005; 65: 1332-3.
5. Gessain A., Mahieux R. Tropical spastic paraparesis and HTLV-1 associated myelopathy: Clinical, epidemiological, virological and therapeutic aspects. *Revue Neurologique.* 2012; 168: 257-69.



INTRODUCCIÓN

MIOPATÍA CON VACUOLAS Y
POLINEUROPATÍA

Autor Principal: **Alberto Rodríguez López.**

Coautores: **Eduardo San Pedro Murillo.**

Supervisor: **Carlos Pablo de Fuenmayor-Fernández de la Hoz.**

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Se presenta el caso de una mujer de 50 años que presenta una miopatía con vacuolas autofágicas y una polineuropatía sensitivo-motora mixta, de inicio larvado y curso progresivo de al menos 3 años de evolución, junto con una afectación sistémica a múltiples niveles (alteración hepática, pancitopenia, dolor abdominal, diarrea). Durante el estudio etiológico, se descartaron razonablemente causas metabólicas genéticamente determinadas y causas carenciales y no fue posible identificar causas tóxicas a través de la anamnesis. El diagnóstico final requirió un alto índice de sospecha y se llegó a él gracias a un análisis quimioxicológico en sangre y orina.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Mujer de 50 años en la actualidad. Sin antecedentes familiares relevantes. Mantiene tratamiento habitual con omeprazol, calcifediol, espironolactona, así como suplementos de hierro, de ácido fólico, multivitamínicos y de minerales.

Desde los 37 años, mantiene seguimiento por Medicina del Aparato Digestivo por diarrea y dolor abdominal crónicos, por lo que ha recibido el diagnóstico de probable enfermedad inflamatoria intestinal. Además, se realizó estudio genético de fiebre mediterránea familiar en el que únicamente se detectó que la paciente era portadora de una mutación en heterocigosis; pese a ello, se intentó tratamiento ambulatorio con colchicina que no toleró. Con 46 años, la paciente requirió ingreso hospitalario debido a aumento del dolor abdominal, que se extendió durante más de tres meses, y en el que se detectó un síndrome de hipertensión portal con descompensación edemato-aséptica, una alteración del perfil hepático con predominio de citólisis y una pancitopenia.

Posteriormente, con 47 años, es remitida a consultas de la Unidad de Enfermedades Neuromusculares de nuestro hospital por hiperCKemia. La paciente presenta un cuadro de debilidad de inicio larvado y curso progresivo de al menos 3 años de evolución, con afectación de musculatura proximal y distal de extremidades, de predominio en miembros inferiores, expresando dificultad progresiva para subir escaleras e incorporarse de asientos bajos. En el mismo período ha comenzado con sensación de hipoestesia en los dedos de los pies.

Exploración

No presenta ptosis ni oftalmoparesias, tampoco debilidad facial ni alteraciones de la motilidad lingual. Sistema motor con atrofia de músculos pedios, sin escápula alada ni hiperlordosis lumbar. Se objetiva debilidad de predominio distal en miembros superiores y proximal en miembros inferiores, así como discreta debilidad en la flexión del cuello; en el balance por grupos musculares (escala Medical Research

Council) destaca: flexión de cuello 4+/5, extensión de dedos de manos 4+/5, interóseos de manos 3/5; psoas 4-/5, isquiotibiales 4/5, flexión dorsal de tobillos y dedos de pies 3/5. Arreflexia global. No hipopalestesia, no alteraciones objetivas de la sensibilidad tactoalgésica. No dismetría en dedo-nariz. Marcha normal, pero con incapacidad para la marcha de talones, marcha de puntillas normal, se levanta del suelo con maniobra de Gowers. No ataxia sensitiva.

Pruebas complementarias

Inicialmente se realiza analítica completa con bioquímica y hemograma donde destaca una elevación persistente de CK de hasta 3827 U/l (rango normal 34-145 U/l), leve citolisis y colestasis y pancitopenia de predominio en serie blanca; el resto del estudio fue normal, incluyendo coagulación, perfil tiroideo, perfil férrico, vitamina B12, ácido fólico, vitamina E, cobre, zinc, selenio, perfil de autoinmunidad y estudio de espectro electroforético. Para una mejor caracterización del patrón de debilidad se practica una RMN muscular, donde en las secuencias STIR se observan discretas hiperintensidades de distribución subfascial, en gastrocnemios mediales y laterales, peroneos largos y adductores, compatible con la presencia de tenues edemas a dichos niveles.

Se realiza estudio neurofisiológico en el que los estudios de conducción muestran signos compatibles con polineuropatía sensitivo-motora (predominio motor) mixta (desmielinizante y axonal). Además, con el EMG de aguja se observan datos sugerentes de afectación muscular asociada (actividad espontánea anómala en forma de fibrilaciones y ondas agudas positivas en musculatura proximal y distal de miembros inferiores, con potenciales de unidad motora muy polifásicos, de distintos tamaños y reclutamiento interferencial). Por todo ello se realiza una biopsia muscular (**Figura 1**) que revela áreas centrales basófilas y abundantes vacuolas ribeteadas con tinción

leve de PAS y marcada de fosfatasa ácida, que en inmunohistoquímica presentan tinción con p62 pero no para TDP-43, con membranas positivas para espectrina y distrofina (**Figura 1**). Ante estos hallazgos (para valorar una enfermedad metabólica, con afectación sistémica), se solicita un estudio de actividad de la enzima alfa glucosidasa ácida con resultado normal, así como un panel genético que incluye 61 genes asociados a enfermedades lisosomales sin mutaciones patogénicas y estudio de gen TTR que no muestra alteraciones. Para ampliar el estudio, se solicita una RMN craneal, niveles de metales pesados y ácidos orgánicos en orina, sin alteraciones.

Tras descartar razonablemente causas metabólicas hereditarias y carenciales, y ante la alta sospecha de un origen tóxico del cuadro clínico, finalmente se solicita un análisis quimiotoxicológico en sangre y orina con resultado positivo para colchicina en ambos, que justifica el cuadro clínico de la paciente. En numerosas ocasiones durante el seguimiento se preguntó a la paciente por su medicación habitual y llegó a negar de forma activa la toma de colchicina. Tras los hallazgos del análisis toxicológico, se revisa su historia informática y se encuentra que la paciente mantiene tratamiento pautado desde hace al menos cinco años con colchicina (1 gramo cada 8 horas). La paciente, tras informarle de la presencia de colchicina en sangre y orina, finalmente corrobora el consumo habitual del fármaco (refiere haber tomado 1 gramo al día).

Diagnóstico

1. Miopatía con vacuolas y polineuropatía sensitivo-motora mixta, de origen tóxico por colchicina.
2. Probable trastorno facticio aplicado a uno mismo (síndrome de Munchausen).

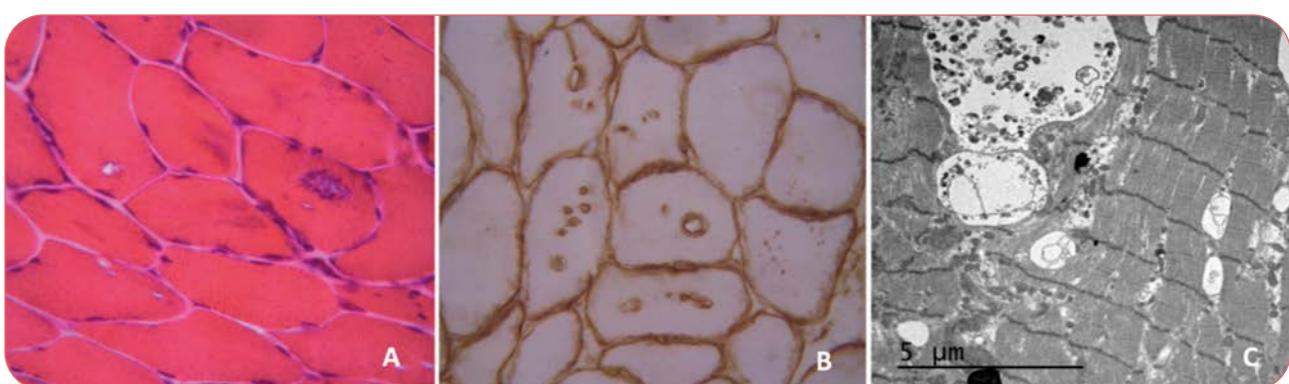


Figura 1. Biopsia muscular. (A) Hematoxilina-eosina: arquitectura muscular conservada, sin infiltrados inflamatorios, con frecuentes vacuolas ribeteadas y áreas centrales basófilas. (B) Inmunohistoquímica de espectrina: tinción de las membranas vacuolares. (C) Microscopía electrónica: vacuolas con membrana y contenido glucógeno, con mitocondrias proliferadas.

DISCUSIÓN

Evolución

La paciente se mantiene estable desde el punto de vista clínico y electrofisiológico tras cuatro meses desde la suspensión del fármaco. Se realiza analítica de control en la que los niveles de CK mejoran notablemente (323 U/l).

Se requiere un alto grado de sospecha para identificar el origen tóxico en un paciente con afectación del sistema nervioso periférico, siendo por lo general un efecto farmacológico infrecuente, como en el caso de la colchicina. Esta se relaciona con la dosis acumulada y la insuficiencia renal o hepática, afectando predominantemente a los miembros inferiores, con miopatía, de afectación predominante en musculatura proximal, y polineuropatía sensitivo-motora. Interrumpe la formación de microtúbulos y por tanto el transporte de los lisosomas, que se acumulan en forma de vacuolas como se observa en la biopsia muscular. Las cifras de CK suelen estar muy elevadas y los estudios neurofisiológicos evidencian una miopatía irritativa proximal y neuropatía axonal, a veces mixta, y en algunos casos con descargas miotónicas. Supone un cuadro potencialmente reversible en semanas o meses tras la interrupción del fármaco.

El diagnóstico diferencial de una miopatía con abundantes vacuolas en la biopsia muscular, como en la de la paciente, incluye las glucogenosis, ciertas enfermedades lisosomales como la enfermedad de Danon, y miopatías de origen tóxico, como pueden ser las inducidas por cloroquina o colchicina. Además, la presencia de vacuolas ribeteadas puede encontrarse en la miositis por cuerpos de inclusión o miopatías hereditarias como la proteinopatía multisistémica por mutaciones en VCP.

Por su curso subagudo, la miopatía inducida por colchicina, a veces puede confundirse con una miopatía inflamatoria, si bien la afectación del nervio periférico y la biopsia las diferencian. La asociación de miopatía y polineuropatía es inhabitual, y pueden ser producidas por causas adquiridas y tratables, que es necesario descartar; alteraciones sistémicas como las tiroideas, la uremia o la amiloidosis, tóxicos como el alcohol, o fármacos como la vincristina, la amiodarona, la cloroquina o la colchicina pueden producirla.

Por otra parte, es destacable que la paciente negó el consumo de colchicina, sabiendo que este fármaco podría relacionarse con su enfermedad, y solicitó atención médica que requirió estudios invasivos, por lo que creemos que es posible el diagnóstico de Síndrome de Munchausen (cumple criterios del DSM V de trastorno facticio aplicado a uno mismo). Este caso ilustra cómo la integración clínica de las pruebas complementarias puede acotar las distintas opciones hasta llegar a un diagnóstico certero.

CONCLUSIÓN

Ante un paciente con una miopatía con vacuolas y una polineuropatía mixta, es necesario descartar origen tóxico por toma de colchicina. El índice de sospecha debe ser aún mayor si el paciente presenta otros posibles efectos adversos de la colchicina a nivel sistémico, que incluyen diarrea, dolor abdominal, pancitopenia y aumento de transaminasas.

Bibliografía seleccionada

1. Katirji B, Kaminski HJ, Ruff RL. Neuromuscular Disorders in Clinical Practice. Berlin: Springer Science & Business Media, 2013.
2. Mammen AL. Toxic myopathies. Continuum (Minneapolis). 2013 Dec;19(6):1634-49.
3. Kuncl RW, Duncan G, Watson D, et al. Colchicine myopathy and neuropathy. N Engl J Med 1987;316(25): 1562-1568.
4. Margeta M. Autophagy Defects in Skeletal Myopathies. Annu Rev Pathol. 2020 Jan 24;15:261-285
5. Nishino I. Autophagic vacuolar myopathy. Semin Pediatr Neurol. 2006 Jun;13(2):90-5.



INTRODUCCIÓN

CASO CLÍNICO

SINDROME DE LA "TRIPLE M" EN UN PACIENTE CON CÁNCER DE PRÓSTATA

Autor principal: **Antonio Sánchez Soblechero.**

Coautores: **Pedro José Melgarejo Otálora.**

Supervisora: **Sofía Portela Sánchez.**

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

En los últimos años ha crecido el uso de tratamientos inmunomoduladores para el manejo de diversos cánceres metastásicos. Los fármacos que actúan sobre el punto de control inmune o "checkpoint", regulan el sistema inmunitario para que éste sea más eficaz en combatir el cáncer. Su creciente uso, ha puesto de manifiesto la diversidad de complicaciones neurológicas asociadas a ellos. A continuación, se presenta un caso clínico de diagnóstico complejo, que aúna simultáneamente varias complicaciones neurológicas, y que se atribuyen a un efecto adverso de esta terapia.

Anamnesis

Varón de 76 años con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipemia. En 2019 fue diagnosticado de adenocarcinoma de próstata localmente avanzado (Gleason 9: 5+4), en estadio pT-3N0M0 y fue tratado con prostatectomía radical. En PET-TC posterior se observaron áreas de recidiva local en vesículas seminales y afectación ganglionar abdominopélvica y ósea (M1b). Se inició tratamiento con Leuprorelina (análogo hormona gonadotropa) y quimioterapia con Docetaxel, que tuvo que suspenderse por intolerancia tras 2 ciclos. El 14 y 28 de abril de 2020 se administraron los dos primeros ciclos de Nivolumab (anticuerpo anti PD-1).

El paciente acude a urgencias el 18 de mayo de 2020 por un cuadro de 5 días de evolución de debilidad muscular en cintura pélvica y escapular especialmente al hacer esfuerzos, y dolor muscular en zona proximal de miembros. Además, refiere que ha notado caída palpebral izquierda con empeoramiento vespertino, y sin mejoría en reposo. No asocia disfonía, disfagia, diplopía, u ortopnea ni en reposo, ejercicio mantenido ni fluctuaciones diarias. Tampoco refiere dolor torácico.

Exploración

En la exploración física inicial se documenta ptosis palpebral izquierda espontánea hasta reborde pupilar, que empeora con maniobras de fatigabilidad y dolor a la palpación en la cara anterior de ambos cuádriceps. No se documenta debilidad muscular ni fatigabilidad en musculatura facial, bulbar, apendicular o diafragmática.

Pruebas complementarias

- Analítica de sangre en urgencias (18/05):** CK 2346 U/L (39-308), LDH 510 U/L (135-225), Troponina-I ultrasensible 101,7 ng/L (<34.2). Resto de parámetros del hemograma, bioquímica incluyendo hormonas tiroideas, pro-BNP y reactantes de fase aguda fueron normales. La progresión de las alteraciones analíticas en los siguientes días, se puede observar en la **Tabla 1**.
- Electrocardiograma (18/05):** Ritmo sinusal a 70 lpm, PR <0.20, QRS estrecho con eje normal, sin alteraciones de la repolarización.

• **Ecocardiograma Transtorácico (18/05):** sin alteraciones relevantes.

• **RT-PCR-SARS-CoV-2:** Detección positiva.

• **Estudio neurofisiológico (22/06):** La estimulación repetitiva a baja frecuencia y el EMG de fibra aislada no muestran datos de alteración en la transmisión neuromuscular. El EMG muestra cambios miopáticos leves en musculatura proximal (escapular y pélvica).

• **Estudio de autoinmunidad (21/05):** Autoanticuerpos anti-R-ACh (ELISA): 0.24 (negativo); Anticuerpos anti-Musk (ELISA): 0.76 (0-0.4) (positivo) (**Figura 1**); Anticuerpos anti músculo estriado y anti PL12 positivos, resto de anti-

cuerpos del panel de miositis y estudio de autoinmunidad completo: negativo.

• **RM craneal (22/05):** sin alteraciones.

Diagnóstico

Miositis, miocarditis y síndrome miasteniforme (triada de la triple M) asociados a Nivolumab, 1 mes después de su primera administración.

Evolución

El paciente fue tratado inicialmente con bolos de metilprednisolona 250mg cada 24 horas durante 5 días, inmunoglobulinas intravenosas 0.4gr/kg/día durante 5 días y sueroterapia. El Nivolumab fue suspendido.

	18 mayo	19 mayo	21 mayo
CK U/L (39-308)	2346	1421	311
LDH U/L (135-225)	521	510	391
Troponina-I Ultrasensible ng/L (<34.2)	101.7	70.6	
Aldolasa (1-7.5)		36	
Evolución clínica	Ptosis y mialgias	Sólo ptosis	Sólo ptosis (mejoría clínica)

Tabla 1. Progresión clínica y alteraciones analíticas en los primeros días.

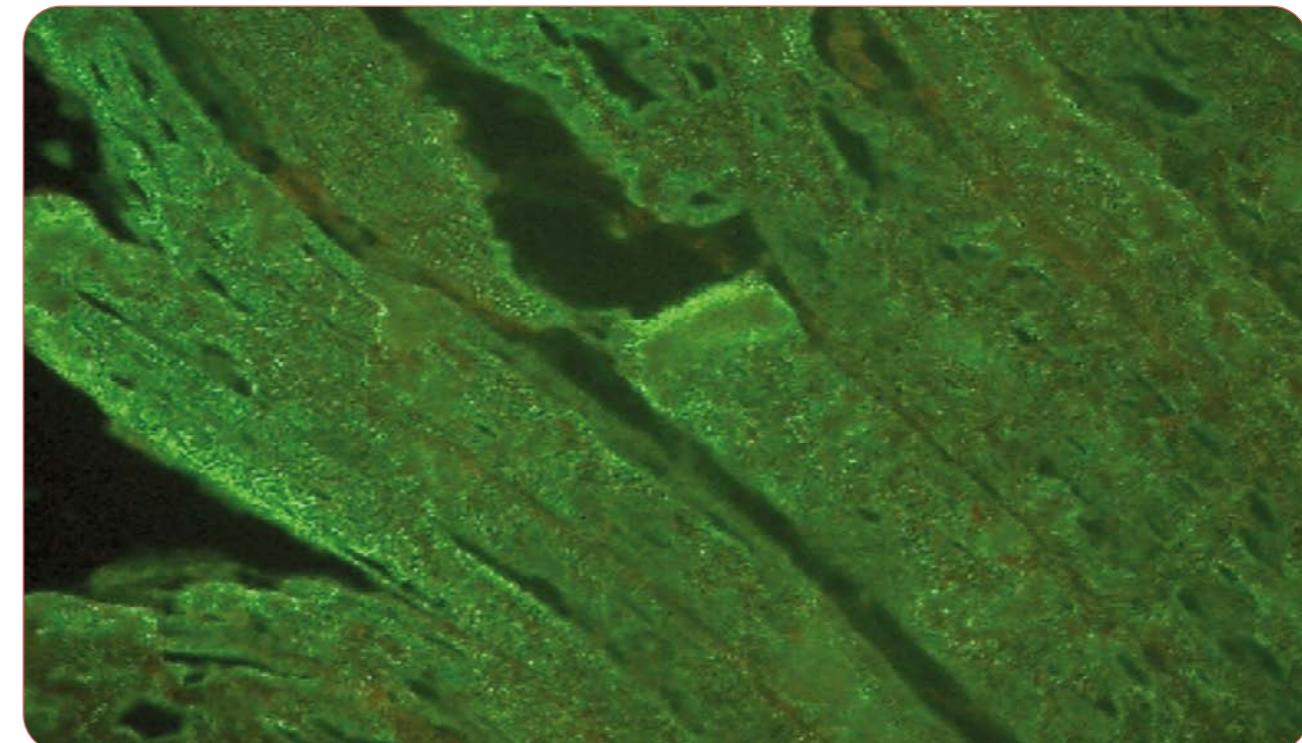


Figura 1. Imagen al microscopio electrónico (ELISA). Anticuerpos anti-Musk positivos en la primera determinación. Negativos en la segunda.

DISCUSIÓN

Al cabo de 2 días, el paciente mejora progresivamente de la debilidad y dolor muscular en la zona proximal de los 4 miembros, así como en la ptosis palpebral, aunque ésta no desaparece. Tras 5 días de tratamiento, el paciente es dado de alta con prednisona 1mg/kg/día en dosis descendente.

A los 6 meses, el paciente se encuentra sin prednisona, y únicamente persiste ptosis palpebral vespertina sin interferencia en su vida diaria. Los anticuerpos anti-Musk y anti PL12 han negativizado. No se volvió a administrar Nivolumab, pero ante recaída local en lecho prostático izquierdo, se inició tratamiento en el seno de un ensayo clínico con talazoparib y enzalutamida.

El diagnóstico diferencial en un paciente con un carcinoma metastásico que presenta clínica neurológica incluye enfermedades neurológicas independientes del tumor, complicaciones propias del mismo, síndromes paraneoplásicos y como en el caso que presentamos, complicaciones relacionadas con el tratamiento administrado.

Existen pocas entidades clínicas que aún simulan simultáneamente un cuadro de mialgias, debilidad de cinturas y ptosis fluctuante en el contexto de elevación de enzimas cardíacas y CK. Por este motivo, la presentación de este caso clínico es fundamental para dar a conocer el cuadro conocido como "Triple M: Miositis, Miocarditis y síndrome Miasteniforme". La relación temporal (1 mes) con la administración del Nivolumab nos permite establecer la relación entre el fármaco y la neurotoxicidad. Sin embargo, no creemos que la infección asintomática SARS-CoV-2 que presentaba el paciente, guarde relación con el cuadro clínico, ante la ausencia de evidencia en la literatura reciente.

Los anticuerpos monoclonales contra el "checkpoint", son fármacos que actúan frente a moléculas inhibidoras del sistema inmune (PD1, PD1-L y CTLA-4). El mecanismo se basa en evitar el funcionamiento de los puntos de control inmune creados por algunos tumores para evadir la respuesta inmunitaria frente al tumor, estimulando la respuesta inmune¹. El Nivolumab, es un anticuerpo monoclonal anti PD1. Como grupo, son eficaces en el control de la enfermedad oncológica, pero se han descrito complicaciones neurológicas inmunomedidas, algunas leves y otras más graves y potencialmente mortales; de ahí la importancia de reconocerlas precozmente². Estas complicaciones suelen ocurrir durante la administración de los primeros ciclos de tratamiento.

En cuanto a la triada de la triple M, el síndrome miasteniforme es similar a la miastenia gravis idiopática, salvo porque el debut clínico suele ser más grave (clínica bulbar y respiratoria), los títulos de anticuerpos anti R-ACh suelen ser menores y coexiste la elevación de enzimas musculares y cardíacas³. La miocarditis, puede ser fatal en 3-4% de casos y en cuanto a la miositis, los anticuerpos suelen ser negativos y la histopatología muestra un patrón inflamatorio de células T y necrosis asociada. En nuestro paciente, coexiste al inicio la presencia de AC anti PL12 positivos y anti MusK positivos, no confirmados en una segunda determinación.

El tratamiento recomendado en estos casos debe ser agresivo desde el inicio, con corticoides a dosis altas desde el inicio y posterior mantenimiento y combinación con inmunoglobulinas y plasmaféresis en las formas más graves. La respuesta a piridostigmina es pobre. La retirada del fármaco en el momento inicial es primordial por lo que el reconocimiento precoz de esta entidad es fundamental¹.

CONCLUSIÓN

Presentamos un cuadro clínico infrecuente que asocia clínica neurológica (miositis y síndrome miasteniforme) y cardiaca (miocarditis), en relación a un efecto adverso de un anticuer-

po monoclonal dirigido al PD1, el Nivolumab. Consideramos que la exposición realizada, puede familiarizar a neurólogos y oncólogos en el reconocimiento precoz y manejo terapéutico apropiado de esta complicación, en un futuro cercano donde la inmunoterapia contra el cáncer será ampliamente utilizada.

Bibliografía seleccionada

1. Dubey D, David WS, Reynolds KL, Chute DF, Clement NF, Cohen J V., et al. Severe Neurological Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors: Growing Spectrum. Ann Neurol. 2020;87(5):659–69.
2. Dalakas C M. Neurological complications of immune checkpoint inhibitors: what happens when you “take the brakes off” the immune system. Ther Adv Neurol Disord. 2018;11:1–9.
3. Suzuki S, Ishikawa N, Konoeda F, Seki N, Fukushima S, Takahashi K, et al. Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan. Neurology. 2017;89(11):1127–34.



INTRODUCCIÓN

UN SUSTO PARA EL TRAUMATÓLOGO, UN RETO PARA EL NEURÓLOGO, UN ALIVIO PARA LA PACIENTE

Autor Principal: David Seoane Fernández.

Coautor: Lucas Roca Rodríguez.

Supervisor: Juan Francisco Gonzalo Martínez.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Los avances en el diagnóstico por imagen acarrean un aumento paralelo de resultados no esperados. La tasa de hallazgos incidentales en estudios de resonancia magnética (RM) cerebral y espinal es del 22%, aunque la proporción de malignidad es muy baja en relación a otros órganos. A veces, a partir de un síntoma indolente, aparecen resultados alarmantes. En el presente caso, por una sospecha baja de lumbociatalgia se halló el engrosamiento y captación de todas las raíces nerviosas.

El dolor con irradiación metamérica es el síntoma cardinal de toda lesión radicular. El diagnóstico diferencial del engrosamiento difuso de los nervios periféricos y sus raíces es amplio, e incluye: 1) neuropatías hereditarias sensitivo-motoras (Charcot-Marie-Tooth); 2) polirradiculoneuritis agudas inflamatorias (síndrome de Guillain-Barré (SGB)); 3) polirradiculoneuropatías desmielinizantes inflamatorias crónicas (CIDP); 4) sarcoidosis; 5) poliradiculoneuropatía por CMV asociada al SIDA; 6) meningitis crónicas tuberculosa o fungica; 7) neurofibromatosis tipo 1 (neurofibromatosis), 2 ó 3 (schwannomatosis); 8) implantes tumorales; 9) neuropatía hipertrófica por amiloidosis, acromegalia o lepra. Sin duda, el significado pronóstico y tratamiento de estas entidades es muy distinto.

Anamnesis

CASO CLÍNICO

Se derivó a Neurología una mujer de 51 años con antecedentes de hipertensión arterial y tabaquismo. Su padre sufrió una leucemia aguda y tuberculosis pulmonar. Fue valorada por Traumatología por lumbociatalgia izquierda y se indicó una RM lumbar, ampliada a RM espinal completa, que reveló unos hallazgos por los que fue ingresada en Neurología para estudio.

Relataba un dolor urente de dos años de evolución en la cadera izquierda irradiado a la cara anterior del muslo, al que se añadió meses después un dolor similar irradiado del trapecio al hombro derecho. No lo asociaba a esfuerzos ni a otra situación particular. También sentía hipostesia y disestesias en territorio cubital izquierdo y parestesias faciales bilaterales. Presentaba hipoacusia derecha reciente. Los síntomas no habían interferido en su vida habitual y no asociaban debilidad, torpeza ni alteración de la marcha. Se sentía bien, sin datos de síndrome constitucional, fiebre ni síntomas sistémicos.

Exploración

La exploración general era normal: afebril, sin lesiones cutáneas, adenopatías, ni nódulos mamarios. En la exploración neurológica destacaban una hiporreflexia global (+/++/++), hipostesia en región cubital izquierda y sutileza hipopallestesia con gradiente en miembros inferiores. El resto era normal.

Pruebas complementarias

Lo que la RM espinal (**Figura 1, A-F**) reveló era una afectación intratecal difusa de predominio cervical y lumbar, consistente en engrosamientos focales sin claro realce de todas las raíces nerviosas y de las raíces de la cola de caballo, junto a múltiples nódulos captantes milimétricos intratecales en la superficie de toda la médula espinal, de distribución en aparente relación con el trayecto de las raíces nerviosas engrosadas, sin cambios de señal intramedular. La RM cerebral mostró captación anómala en los nervios craneales facial y estatoacústico derechos y en ambos trigéminos (**Figura 1, G-H**).

Considerando el amplio diagnóstico diferencial se planteó un estudio completo, aunque la clínica leve orientaba en contra de las meningitis crónicas o implantes tumorales. Las analíticas sanguíneas, con hemograma, bioquímica, metabolismo, serologías, electroforesis, inmunidad, enzima convertidora de angiotensina e IgG4, fueron normales. Oftalmología descartó lesio-

nes coroideas hiperpigmentadas. La audiometría confirmó hipoacusia neurosensorial bilateral, en probable relación al propio proceso. Se completó un despistaje de tumores ocultos mediante radiografía simple de tórax, mamografía, búsqueda de melanoma cutáneo o coroideo y PET-TC de cuerpo completo, sin evidencia malignidad.

Se obtuvo un líquido cefalorraquídeo (LCR) claro a presión normal, con glucosa 55 mg/dL, proteínas 0.49 g/L, 0 hematíes, 5 leucocitos/ μ L y microbiología normal. Por último, se hizo un electromiograma (EMG) y estudio de conducción nerviosa (ECN) de los cuatro miembros (**Figura 2**), hallando: 1) en la conducción sensitiva: un compromiso de las amplitudes simétrico y longitud-dependiente; 2) en la conducción motora: latencias distales conservadas, CMAPs de amplitud y duración normal, velocidades de conducción intermedias (entre 38 y 45 m/s) y un bloqueo del 36% cubital derecho en el antebrazo; 3) latencia de las ondas F prolongada en todos los nervios y 4) latencia del R1 en el reflejo de parpadeo normal y simétrica.

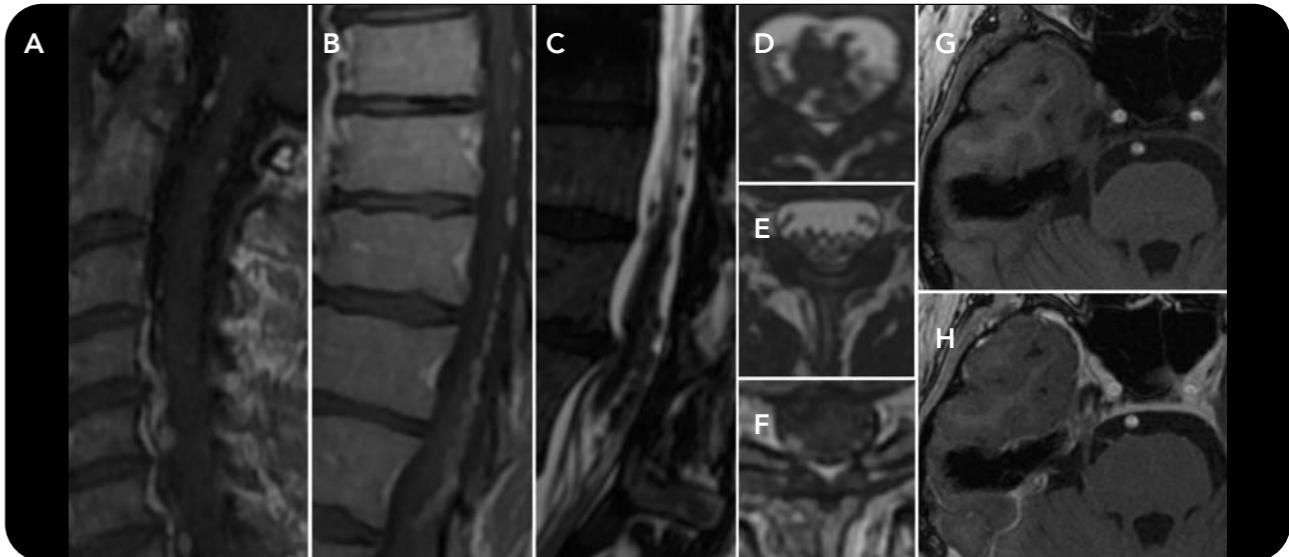


Figura 1. RM espinal y cerebral. **A)** Cervical, T1+Gd. **B)** Dorsal, T1+Gd. **C)** Lumbar, FIESTA. **D)** dorsal, FIESTA. **E)** Cola de caballo, FIESTA. **F)** Cervical, T1+Gd. **G)** Trigémino, T1. **H)** Trigémino, T1+Gd.

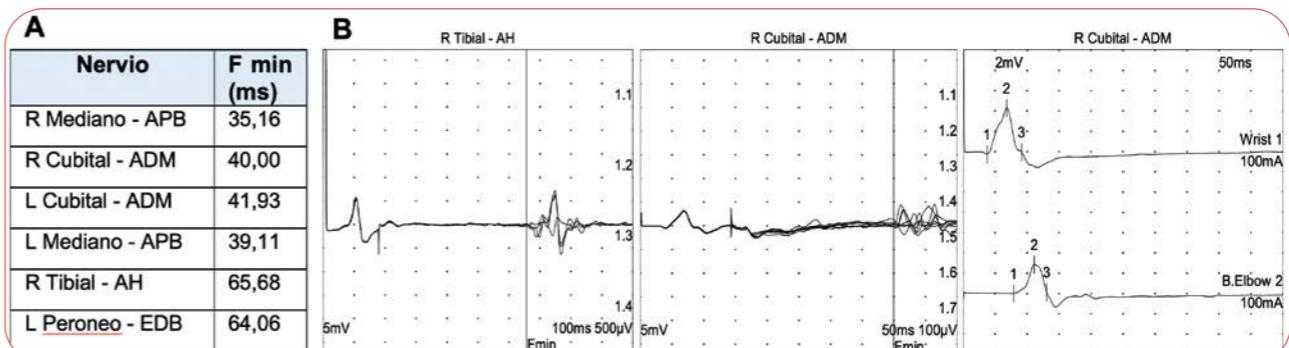


Figura 2. **A)** Tabla de latencias de ondas F y grafica de registro de ondas F de nervio cubital y tibial derechos. **B)** Estudio de conducción motora de nervio cubital derecho con bloqueo parcial en el antebrazo.

Diagnóstico

Se trata de un cuadro crónico paucisintomático de afectación de los nervios y raíces periféricas con multineuropatía craneal. La hipertrofia y captación de estos, la disociación albuminocitológica en el LCR y el EMG/ECN son congruentes con una polirradiculopatía desmielinizante crónica (CIDP). Al ser un cuadro adquirido y tardío, no existen tumores ocultos ni datos de sarcoidosis (p.ej. afectación intramedular o actividad sistémica) y tras excluir las otras causas, se diagnosticó de CIDP idiopática.

Evolución

Por tener una sintomatología leve de curso indolente, no se indicó tratamiento inmuno-supresor. Tras el alta, se obtuvieron los resultados de la citología del LCR y anticuerpos anti-gangliósidos, negativos. Se inició pregabalina a dosis bajas, con buena tolerancia, y se mantuvo estable en el seguimiento.

DISCUSIÓN

La CIDP comparte con el SGB muchos aspectos clínicos, la disociación albuminocitológica en LCR y una patología de desmielinización inflamatoria multifocal evidenciable en estudios de EMG/ENG. Sus principales diferencias son el curso temporal superior a dos meses, la respuesta a corticoides y la habitual ausencia de infección precedente y de anticuerpos anti-gangliósidos en la CIDP.

El curso de la CIDP suele ser o progresivo o remitente-recidivante. El cuadro típico es una debilidad crónica proximal y distal simétrica (no longitud-dependiente) sin gran atrofia, síntomas sensitivos de distribución distal "en guante y calcetín" e hipo- o arreflexia universal. Sin embargo, existe importante variabilidad clínica, lo que dificulta el diagnóstico. El tratamiento son las inmunoglobulinas, corticoides o plasmaféresis. La CIDP suele tener un curso insidioso con recidivas y discapacidad. Un mayor grado de afectación axonal en los ECN o biopsias se considera un factor de mal pronóstico.

Hay que recordar que la CIDP es un síndrome cuyos criterios diagnósticos pueden cumplir etiologías como la infección VIH (a sospechar si existe pleocitosis), gammaglobulinas monoclonales, hepatitis viral o neuropatías inmunes inducidas por melanoma o fármacos (p.ej. tacrolimus o inhibidores del factor de necrosis tumoral). Por ello, hay que realizar estudios dirigidos antes de asumir la CIDP idiopática.

El engrosamiento de los nervios y sus raíces no es infrecuente, y puede llegar a ser masivo y causar compresión de la médula espinal o estenosis del canal lumbar. La biopsia de nervio periférico puede confirmar la desmielinización y remielinización segmentaria, con morfología en "anillos de cebolla".

CONCLUSIÓN

El engrosamiento difuso de los nervios periféricos y sus raíces puede tener causas diversas y obliga a excluir malignidad si la captación es extensa. El caso típico de CIDP es una debilidad simétrica e hipoestesia distal crónicas con hiporreflexia, disociación albuminocitológica y EMG/ECN compatible, aunque puede presentarse en formas heterogéneas y asociar esta imagen, que conviene reconocer.

Bibliografía seleccionada

- Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--First Revision. J Peripher Nerv Syst. 2010;15(1):1-9.
- De Smet K, De Maeseneer M, Talebian Yazdi A, Stadnik T, De Mey J. MRI in hypertrophic mono- and polyneuropathies. Clin Radiol. 2013;68(3):317-22.
- Whittaker RG. SNAPs, CMAPs and F-waves: nerve conduction studies for the uninitiated. Pract Neurol. 2012;12(2):108-15.
- Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL, editores. Bradley's neurology in clinical practice. Chapter 107. Seventh edition. London New York Oxford Philadelphia St Louis Sydney Toronto: Elsevier; 2016.



CRISIS EPILÉPTICAS. EPILEPSIAS



El estudio de la epilepsia es una parte clásica y fundamental de la Neurología, tanto por la necesidad del control de las crisis, que pueden entrañar situaciones clínicas muy graves, como por la posibilidad de que la epilepsia forme parte de entidades más complejas. En el apartado dedicado a la epilepsia de esta edición se presentan casos centrados en estos dos aspectos del síndrome epiléptico.

Se presenta una paciente con un status epiléptico de novo refractario. El status epiléptico supone una gran preocupación para el neurólogo, y especialmente para el neurólogo joven que es quien se enfrenta con frecuencia a estas situaciones agudas, pues se trata de un problema muy grave, con importante morbilidad y mortalidad, que requiere una actuación rápida ya que el tiempo es determinante para el pronóstico del paciente. En los casos de status de novo refractarios (NORSE) el diagnóstico de la causa subyacente es fundamental para encontrar el tratamiento adecuado, y se necesita un estudio amplio y un conocimiento de la situación del paciente, como en el caso que nos ocupa, para la solución del cuadro.

Este caso además nos debe llamar la atención sobre la dificultad de diagnosticar un status no convulsivo, y el alto índice de sospecha que debemos tener para no infradiagnosticar una situación muy grave, y tratable.

En el siguiente caso se nos muestra un paciente con un síndrome genéticamente determinado complejo que consulta por una crisis comicial. La epilepsia forma parte de las manifestaciones de muchos síndromes neurológicos, y el diagnóstico correcto del tipo de crisis y del síndrome epiléptico puede contribuir de forma importante al diagnóstico de la enfermedad.

En el último caso encontramos a una paciente con crisis comiciales con una semiología infrecuente. Es importante reconocer el origen comicial de estas manifestaciones clínicas. La correlación de los síntomas con la localización de la lesión causante de los mismos tiene una importancia fundamental si se plantea un tratamiento quirúrgico de la enfermedad, y es una fuente de información para el interesantísimo campo de la topografía cerebral, como se explica en la discusión.

Las epilepsias constituye una causa de morbilidad y mortalidad importante, que debe conocer todo neurólogo. El estudio de las crisis epilépticas es determinante para el bienestar de nuestros pacientes. La compresión de las manifestaciones comiciales y su relación con las estructuras cerebrales subyacentes es fundamental para los planteamientos terapéuticos y para profundizar en nuestro conocimiento del cerebro. Además, en el actual contexto de avance en el diagnóstico genético, puede convertirse en un pilar fundamental para una adecuada descripción de los síndromes clínicos.

Esperamos que estos casos les resulten tan interesantes como lo han sido para nosotros.

INTRODUCCIÓN**CASO CLÍNICO****EPILEPSIA ASOCIADA A SÍNDROME DE COATS PLUS**

Autor Principal: **Rafael Jenaro Martínez Marín.**

Supervisora: **María José Aguilar-Amat Prior.**

Hospital Universitario La Paz, Madrid.

El síndrome de Coats plus es una rara microangiopatía incluida en el espectro de las microangiopatías cereborretinianas que asocian quistes y calcificaciones. A continuación, se presenta un caso de esta patología, remarcando las opciones de diagnóstico diferencial.

Anamnesis

Varón de 23 años con antecedentes médicos de leucopatía a nivel cerebral con múltiples quistes y calcificaciones atribuidos previamente a hipoxia neonatal poco esclarecido y que cursó precisando drenaje de quistes cerebelosos (quistes de Blake) y colocación de drenaje ventricular en relación a hidrocefalia obstructiva (2011). Trasplante hepático en 2010 en relación a shunt postosistémico por anomalía vascular. Enfermedad renal IIIA con estudio inmunológico negativo sin causa especificada. Hemorragia vítreo ojo izquierdo por membrana epirretiniana con diagnóstico de vitreoretinopatía exudativa. Hipoacusia neurosensorial izquierda en relación a malformación. Se encontraba en tratamiento con inmunosupresores (micofenolato de mofetilo y tacrolimus). El paciente es natural de Colombia, hijo de padres consanguíneos (primos). Vive con sus padres siendo independiente, estudiante de nutrición. Presenta una leve alteración cognitiva de perfil frontal con alteración de la atención de manera predominante.

Consulta por presentar un episodio que sucede, mientras está comiendo, en el que detiene la acción, queda con la mirada perpleja, durante unos segundos, no responde, automatismos oromandibulares y bimanuales, después se frota la nariz con la mano izquierda. Tras 90 segundos desde el inicio, comienza a responder preguntas con lenguaje conservado.

No ha presentado fiebre ni síntomas infecciosos los días previos. No cefalea, no náuseas ni vómitos.

Anteriormente tuvo un episodio estando con sus compañeros de piso, consistente

Exploración

Afebril, normotensio. Consciente, alerta, orientado en tiempo, espacio y persona. Atento. Lenguaje conservado sin alteraciones en emisión, comprensión, nominación y repetición. Pupilas isocóricas, izquierda hiporreactiva, derecha normorreactiva, OI: distingue formas y colores, OD: 20/20. Balance muscular 5/5 con ROT exaltados de forma simétrica y generalizada, con aumento de área. Clonus con 2 sacadas en ambos MMII. Resto sin alteraciones.

Pruebas complementarias

- Datos de laboratorio:** Hemograma Hb 11,3 g/dL (13,5-17,2), Hto 35,85 (39,5-50,5) resto normal, coagulación sin alteraciones. Bioquímica: urea 51 (15-39), Fosforo inorgánico 2,4 mg/dL (2,5-4,9), Magnesio 1,67 mg/dL (1,80-2,40), Creatinina 2,28 g/dL (0,7-1,3), Filtrado glomerular 39 mL/min/1.73m² (>60), resto sin alteraciones. Iones sin alteraciones.
- Microbiología:** Negativo para brucela, sífilis, VHS 6 IFI, VHC, VHB, CMV IgM, VEB IgG y Bartonella henselae IgG. CMV Ig G positivo. EBNA positivo.
- Resonancia Magnética cerebral:** Ampliación del sistema. Se visualizan lesiones de características quísticas de la fosa posterior, de aspecto expansivo-destructivo, que ocupan la práctica totalidad de ambos hemisferios cerebelosos isointensas con el LCR en todas las secuencias. Extensa afectación de la sustancia

blanca supratentorial de carácter discretamente expansivo, que ha progresado respecto a imágenes del estudio previo. Múltiples calcificaciones en la unión corticosubcortical que tampoco parece haberse modificado de manera significativa (**Figura 2**). Tras la administración de contraste, todas las lesiones captan contraste de manera inespecífica (**Figura 3**).

- Electroencefalograma (EEG):** Estudio EEG, realizado en vigilia; que evidencia continuas anomalías focales frontales derechas, intercaladas con muy frecuentes descargas epileptiformes involucrando las mismas áreas (**Figura 1**).
- Informe genética: Conclusión:** Se halla variante en homocigosis de mutación tipo missense en localización 2959 que implica cambio de citosina por timina, que origina un cambio aminoacídico en el puesto 987 de arginina por triptófano en el gen CTC1.

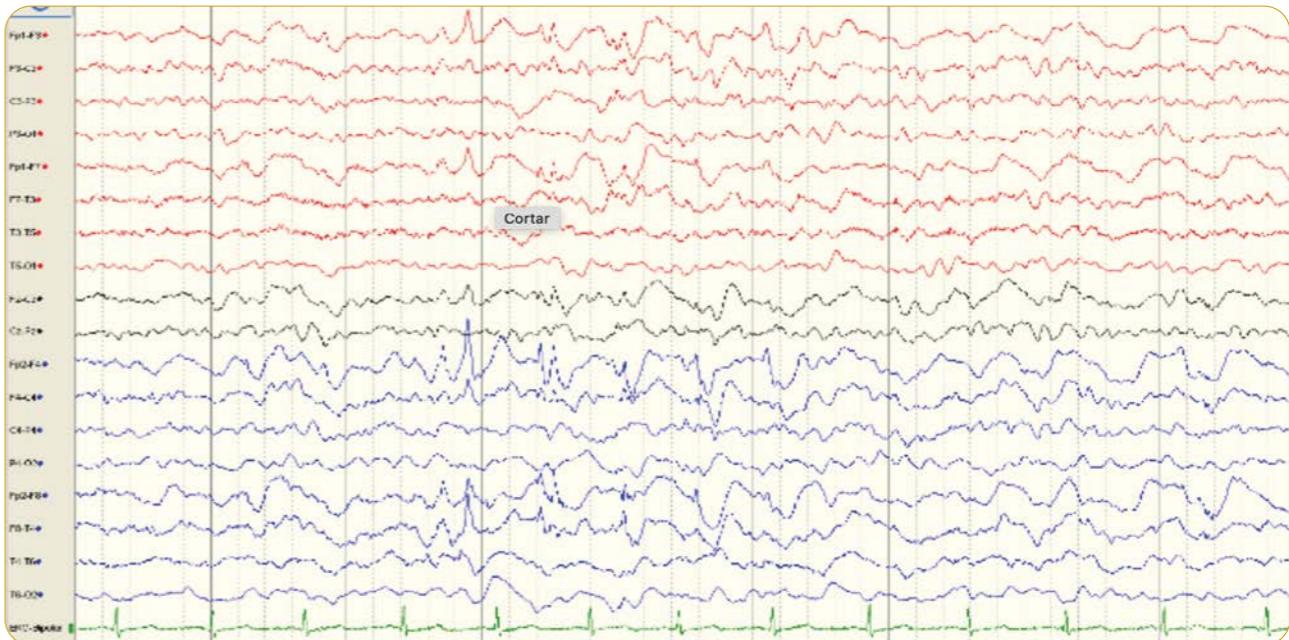


Figura 1. Ondas δ con máximo de amplitud sobre la región frontopolar derecha, (Fp2-F4-F8), con conducción de volumen a la región frontopolar contralateral, que se entremezclan con muy frecuentes descargas epileptiformes

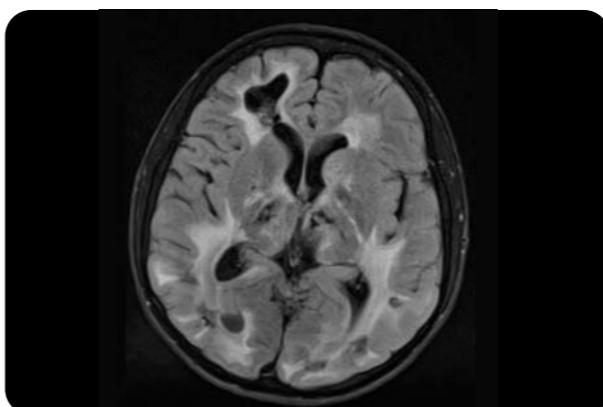


Figura 2. Múltiples lesiones de sustancia blanca con calcificaciones. Destaca especialmente lesión frontal derecha.



Figura 3. Destaca aparición de realce de las lesiones con contraste.

Diagnóstico

- **Tipo de crisis:** Crisis epiléptica de inicio focal motor con automatismos orofaciales.
- **Tipo de epilepsia:** Epilepsia focal de inicio en lóbulo frontal derecho.
- **Etiología:** Estructural, en relación a síndrome de Coats plus

Evolución

Se inició levetiracetam 500 mg cada 12 horas, sin conseguir control inicial adecuado de las crisis, precisando subida a 750 mg cada 12 horas (dosis máxima de fármaco en arreglo a función renal) asociando lacoxamida 50 mg cada 12 horas, consiguiendo finalmente buen control. A los meses de conseguir el buen control de crisis el paciente comenzó a presentar hemiparesia izquierda e hiperreflexia, asociado a crecimiento de lesiones hemisféricas derechas. Además presentó anemización en contexto de hemorragia digestiva baja a raíz de angiodisplasias intestinales múltiples derivadas de la enfermedad de base y empeoramiento de la función renal en rango de diálisis, con progresivo empeoramiento cognitivo y con progresiva dependencia, precisando de doble apoyo para desplazarse. Finalmente presentó bajo nivel de conciencia en relación a encefalopatía grave en contexto de insuficiencia renal terminal, siendo éxitus en relación a complicaciones de enfermedad de base.

DISCUSIÓN

El presente caso ilustra un paciente con episodios estereotipados, limitados en el tiempo de alteración del nivel de conciencia acompañado de automatismos oromandibulares y bimanuales, frotándose la nariz con la mano izquierda de escasos minutos de duración compatibles con crisis epilépticas. La presencia de automatismos oromandibulares si bien puede observarse en crisis generalizadas (ausencias), es mucho más frecuente y sugestivo de crisis focales (especialmente de inicio en lóbulo frontal y temporal), sin ayudar a poder establecer la lateralización del inicio de la crisis. La presencia de rascado de nariz ("rubbing nose") sobre todo en crisis de inicio en focos temporales y frontales habiéndose descrito como localizador, ipsilateral al foco epiléptico en epilepsias temporales, sin ser localizador en epilepsias extratemporales¹.

Con respecto al diagnóstico etiológico de la epilepsia, de acuerdo a la actual clasificación de las epilepsias² se trata de una etiología estructural dada la presencia de múltiples lesiones de sustancia blanca, calcificaciones y quistes, así como la cicatriz secundaria a la colocación de drenaje ventricular (**Figuras 2 y 3**). La presencia de estos quistes fue descubierta a raíz del estudio de extensión de malformaciones vasculares realizado a raíz de la hepatopatía del paciente. Si bien estas lesiones fueron consideradas en relación a la prematuridad del paciente, la progresión objetivada en las pruebas de neuroimagen posteriores no apoyaba este diagnóstico. Otra posibilidad diagnóstica podría ser la afectación cerebral en relación a infección fetal o perinatal tipo TORCH (toxoplasmosis, citomegalovirus, sífilis, rubéola, herpesvirus, hepatitis B, hepatitis C, Varicella Zoster, VIH), pues muchos pacientes presentan calcificaciones cerebrales y secuelas como cofosis o amaurosis, si bien dada la morfología y cronicidad de las lesiones y de los síntomas así como la negatividad de las pruebas microbiológicas descartó estas patologías³.

Así pues, la presencia de malformaciones vasculares con afectación ocular y cerebral a diferentes niveles con afectación progresiva a lo largo de la vida, así como el hecho de ser hijo de padres consanguíneos induce a pensar en una leucoencefalopatía genética autosómica recesiva. Existen una serie de enfermedades de causa genética cono-

cidas como microangiopatías cerebrorretinianas con calcificaciones en relación a diferentes genes, tales como el síndrome de Coats-plus y el síndrome de Norrie (CTC1, NDP, DKK1, TERC, TERT, NOP10, NHP2 y TCAB1)⁴. Estos síndromes que, además, asocian retraso del desarrollo intrauterino, alteraciones viscerales (hipertensión portal con sangrados intestinales de repetición), mielodisplasia, anomalías esqueléticas y anomalías dermatológicas, congruente con el fenotipo del paciente. Este tipo de patologías se relacionan con alteraciones en genes responsables del mantenimiento de la longitud telomérica, dando lugar a acortamiento patológico de los mismos.

En nuestro paciente, se objetivaron variantes patogénicas en homocigosis del gen CTC1 compatible con síndrome de Coats-plus⁵. Se especula que la expresión de estos genes de manera anómala en los vasos sanguíneos implica daño en barrera hematoencefálica en las zonas terminales de los vasos sanguíneos, lo cual se encuentra en relación con los depósitos de calcio en territorios frontera, en el fondo de surcos cerebrales y en la zona terminal de las arteriolas. El pronóstico de este tipo de enfermedades es infiusto, sin existir tratamiento modificador de la enfermedad. El

asesoramiento genético resulta primordial en estos casos de cara a caracterizar la presencia de la mutación en la familia. Además, el reconocimiento de la enfermedad permite limitar la necesidad de pruebas diagnósticas.

CONCLUSIÓN

El conocimiento de la semiología de las crisis epilépticas nos permite la aproximación a la localización del foco epiléptico, precisando del EEG como apoyo diagnóstico. Es importante conocer los signos localizadores y lateralizadores de las crisis, que se han mostrado especialmente útiles en epilepsias de inicio temporal y frontal.

Las calcificaciones intracraneales pueden tener muy diversas etiologías. La distribución, progresión y características que presenten en la neuroimagen pueden orientar hacia unas u otras; a su vez es muy importante considerar las posibles manifestaciones extracraneales. Es importante descartar las entidades más frecuentes que cursan con calcificaciones intracraneales, sin olvidar otras causas genéticas mucho más excepcionales, como el síndrome de Coats plus.

Bibliografía seleccionada

1. Geyer JD, Payne TA, Faught E, Drury I. Postictal nose-rubbing in the diagnosis, lateralization, and localization of seizures. *Neurology*. 1999;52(4):743–5.
2. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512–21.
3. Neu N, Duchon J, Zachariah P. TORCH infections. *Clin Perinatol* [Internet]. 2015;42(1):77–103.
4. Romaniello R, Arrigoni F, Citterio A, Tonelli A, Sforzini C, Rizzari C, et al. Cerebrorretinal microangiopathy with calcifications and cysts associated with CTC1 and NDP mutations. *J Child Neurol*. 2013;28(12):1702–8.
5. Collin A, Lecler A. Coats Plus Syndrome. Vol. 76, *JAMA Neurology*. American Medical Association; 2019. p. 501.

INTRODUCCIÓN

CRISIS FOCALES TÓNICAS-DISTÓNICAS CON FENÓMENO DE 'MANO ALIEN' ASOCIADAS A UN CAVERNOMA DEL CUERPO CALLOSO

Autora Principal: Mariana Isabel Muñoz García.

Coautora: Paloma Martín Jiménez.

Supervisora: Marta González Sánchez.

Hospital Universitario 12 de octubre, Madrid.

Los cavernomas (o angiomas cavernosos) del SNC son malformaciones vasculares que se presentan en un 0,4-0,9% de la población. Están compuestos por vasos sanguíneos anómalos y tortuosos, y tejido conectivo. Su localización más frecuente es supratentorial, y dentro de estos son más habituales en el lóbulo frontal. Los cavernomas del cuerpo calloso suponen menos del 1% de los casos. Las crisis epilépticas son el síntoma de presentación más frecuente (>25%), sobre todo en los cavernomas supratentoriales de localización superficial¹.

Las posturas distónicas y la rigidez tónica unilateral ocurren en aproximadamente 20-37% de las crisis focales, correspondiendo normalmente a un foco epileptógeno contralateral. Las posturas distónicas se han asociado a epilepsia del lóbulo temporal, frontal y al área motora suplementaria², mientras que las rigidez tónica unilateral se ha asociado generalmente a la epilepsia del área suplementaria sensitivo-motora (ASSM)³. Otro fenómeno asociado al ASSM (o al menos su variante frontal) es el síndrome de la mano alien, un trastorno del control voluntario de una extremidad que en raras ocasiones se observa como un fenómeno paroxístico⁴. A continuación, presentamos el caso de una mujer de 46 años con crisis tónicas-distónicas focales y el hallazgo de un cavernoma en cuerpo calloso en neuroimagen.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Mujer de 46 años sin antecedentes personales de interés, que acude a urgencias por un cuadro de 3 días de evolución consistente en episodios de rigidez braquiorcral izquierda asociada a posturas distónicas en MSI con rotación interna y extensión del MSI y movimientos involuntarios de prensión (la mano agarra el pantalón de la paciente y la pierna, sin que ella pueda controlarlo), así como extensión y rotación interna del MII (Figura 1). Los episodios son de menos de 1 minuto de duración y se iniciaron o se preceden de una sensación de calor que recorre toda la espalda y el miembro inferior izquierdo, así como parestesias e hipoestesia braquiorurales ipsilaterales. Presenta entre 5-20 episodios diarios. Niega desconexión del medio, mordedura lingual, relajación de esfínteres o poscrítico. Comenta que desde hace años y de forma esporádica había presentado episodios de rigidez y extensión del MII de segundos de duración mientras caminaba (con frecuencia de 2-3 veces al año), de menor duración que los actuales. Niega cefalea, fiebre u otra clínica sistémica los días previos.

Exploración

- **Temperatura:** 36,6°C TA: 140/78 mmHg FC:73 lpm So2:100 % basal. Buen estado general. Normocoloreada y normperfundida. Eupneica en reposo.

- **Exploración neurológica:** Funciones superiores, PPCC, motor, sensibilidad, coordinación y marcha normales en periodo intercrítico. REM vivos pero simétricos.

Pruebas complementarias

- **Analítica sanguínea:** PCR 0.13 mg/dl. Función renal normal, sin alteraciones iónicas. CK normal, perfil tiroideo y lipídico normal. Hemograma y coagulación normales. Serologías sífilis y VIH negativas.
- **Radiografía torácica:** no infiltrados ni consolidaciones parenquimatosas.
- **ECG:** RS a 70 lpm. QRS estrecho. Eje a 60 aprox. No alteraciones de la repolarización.
- **TAC Craneal:** Lesión de aproximadamente 1 cm localizada en el cuerpo del cuerpo calloso (región parasagital derecha), sin edema perilesional asociado y sin clara captación de con-

traste (podría tratarse de una pequeña malformación vascular, sin poder descartar LOE). No se identifican otras captaciones patológicas de contraste. Sin otros hallazgos.

- **RMN Cerebral (Figura 2):** La lesión visualizada en TC, centrada en la vertiente derecha del cuerpo del cuerpo calloso y región frontal parasagital superficial, se corresponde con una pequeña lesión de bordes lobulados, de aproximadamente 15mm. Muestra centro hiperintenso de aspecto micronodular y periferia marcadamente hipointensa en todas las secuencias y con importante artefacto de susceptibilidad. Se visualiza algún pequeño foco hiperintenso en su interior y no se asocia edema parenquimatoso subyacente. Es compatible con cavernoma (sin signos de sangrado reciente). Sin otros hallazgos.
- **EEG (Figura 3):** Se registra ritmo posterior en rango 8-9 Hz, simétrico, reactivo a la apertura y cierre ocular. Durante el registro se objetiva en



Figura 1. Postura distónica asociada a movimientos de prensión de la mano izquierda

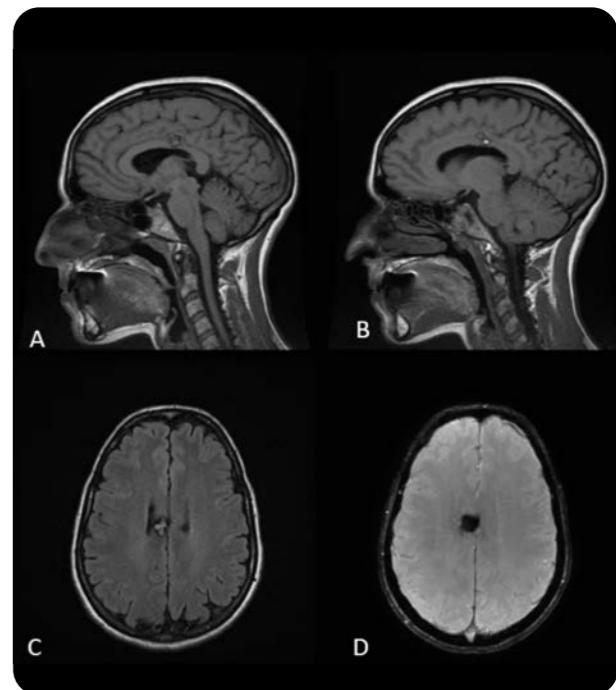


Figura 2. RMN. A y B cortes sagitales en T1. C: FLAIR corte axial. D: secuencia de eco de gradiente.

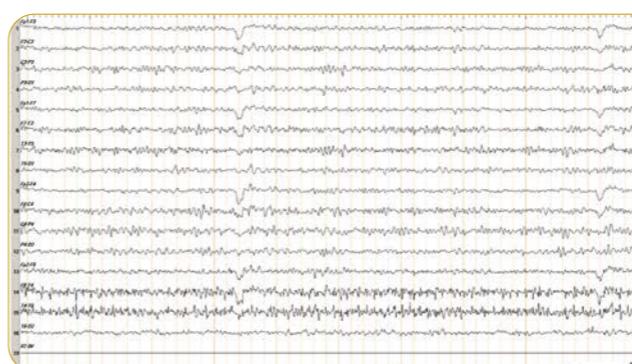


Figura 3. Registro EEG. Derecha: se observa un registro normal. Izquierda: registro durante la crisis con actividad periódica en región fronto-parietal derecha (corchete).

región centro-parietal derecha un enlentecimiento de la frecuencia (de rango beta a theta) con aumento de amplitud y cierta propagación a regiones adyacentes de más de 10 segundos de duración que se acompañan de un episodio clínico similar a los previamente descritos. El registro es sugestivo de crisis epiléptica focal de origen centro-parietal derecho.

Diagnóstico

Crisis focales tónico-distónicas con fenómeno de mano alien de origen estructural asociadas a cavernoma del cuerpo calloso.

Evolución

Se inicia tratamiento con Levetiracetam 1500 mg cada 12 horas, sin conseguir con ello resolución de las crisis, llegando a presentar hasta 8 episodios en un día. Se repite EEG que objetiva un nuevo episodio, durante el cual hay escasos cambios/artefactos durante la crisis, objetivándose alguna fase de actividad lenta no rítmica centrotemporal derecha. Se añade Lacosamida 200 mg cada 12 horas, con lo que se logra conseguir la resolución completa de las crisis. La paciente presenta buena tolerancia a los fármacos, decidiéndose alta a domicilio con seguimiento posterior en consultas.

DISCUSIÓN

En resumen, se trata de una paciente que presentó un cluster de crisis focales con fenómenos motores de hemicuerpo izquierdo, incluyendo automatismos de la mano izquierda con ausencia de control voluntario, contracción tónica y posturas distónicas de miembros izquierdos. Estas crisis se asociaron etiológicamente a un cavernoma localizado en región parasagital derecha, afectando principalmente a la circunvolución del cíngulo y al cuerpo calloso con un registro EEG compatible. La zona elocuente responsable de las manifestaciones críticas descritas debe implicar, muy probablemente, el ASSM. Las crisis asociadas a esta zona se han descrito como tónicas, unilaterales y con preservación del nivel de conciencia, con posible afectación bilateral en caso de propagación desde un foco lejano al ASSM³. Asimismo, se han descrito síntomas sensitivos (poco definidos) asociados con la actividad epileptógena del ASSM², que podrían explicar el aura sensitiva y las parestesias que describe la paciente.

En tercer lugar, los movimientos automáticos de prensión y la ausencia de control voluntario de la mano izquierda se pueden enmarcar dentro de un fenómeno de la mano alien. Este fenómeno también se ha asociado topográficamente al ASSM, más concretamente al área motora suplementaria, y se ha descrito como una 'apraxia magnética' con exploración táctil compulsiva y movimientos de prensión complejos. Este fenómeno, no obstante, también se ha descrito en lesiones del cuerpo calloso⁴.

En cuanto al tratamiento, se ha observado que en pacientes con crisis epilépticas y cavernomas el riesgo de una segunda crisis en los siguientes 5 años es del 94%⁵, por lo que se recomienda el inicio de un FAE tras un primer episodio. Esto se atribuye no tanto a la lesión estructural en sí, sino a las repetidas microhemorragias de los cavernomas con los resultantes depósitos de hemosiderina y astrogliosis circundantes, que parecen ser los responsables de la hiperexcitabilidad neuronal y las crisis epilépticas¹. El manejo de la epilepsia asociada al cavernoma, si no se controlan con fármacos, puede ser quirúrgico. En nuestro caso dado el buen control sintomático con tratamiento médico no se contempló esta opción.

CONCLUSIÓN

Los cavernomas del cuerpo calloso son entidades muy poco frecuentes, que rara vez se asocian a crisis epilépticas. En nuestro caso la afectación frontal parasagital derecha podría

Bibliografía seleccionada

1. Rosenow F, Alonso-vanegas MA, Baumgartner C, Bl I, Gizewski ER, Hamer HM, et al. Cavernoma-related epilepsy : Review and recommendations for management — Report of the Surgical Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2013;54(12):2025–35.
2. Rossetti AO, Kaplan PW. Seizure semiology: An overview of the "inverse problem." *Eur Neurol*. 2010;63(1):3–10.
3. Sitthinamsuwan B, Usui N, Tottori T, Terada K, Kondo A, Matsuda K, et al. Seizures with tonic posturing: Semiologic difference between supplementary sensorimotor area (SSMA) origin and extra-SSMA origin. *Epilepsia*. 2016;57(2):e39–44.
4. Hassan A, Josephs KA. Alien Hand Syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;(16):73.
5. Josephson CB, Leach J-P, Duncan R, Roberts RC, Counsell CE, Al-Shahi Salman R. Seizure risk from cavernous or arteriovenous malformations Prospective population-based study. *Neurology*. 2011;76:1548–54.



constituir el foco epileptógeno, y su propagación a áreas colindantes como el ASSM las responsables de la clínica de la paciente. Es importante iniciar tratamiento con FAEs en pacientes con una lesión estructural compatible con cavernoma y una primera crisis epiléptica, debido al alto riesgo de recidiva.

INTRODUCCIÓN**STATUS EPILÉPTICO SUPER-REFRACTARIO EN PACIENTE TRASPLANTADO**

Autor: **Gabriel Torres Iglesias.**
Supervisor: **Pablo Alonso Singer.**
Hospital Universitario La Paz, Madrid.

El Status Epiléptico (SE) es una urgencia neurológica con una relación de dependencia entre el tiempo y el riesgo de morbilidad y mortalidad. Su tratamiento debe adaptarse tanto al tipo como a la etiología del SE. A menudo se da prioridad al control del SE sobre la determinación de la causa, sin embargo, encontrar la etiología puede tener implicaciones terapéuticas, pronósticas, y su reconocimiento tardío puede contribuir a una peor evolución.

CASO CLÍNICO**Motivo de consulta**

Bajo nivel de conciencia.

Antecedentes Personales

Linfoma de Hodgkin tipo esclerosis nodular estadio IIIB diagnosticado en 2018. El 16-06-20 se le realizó un Trasplante de Progenitores Hematopoyético (TPH) alogénico haploidéntico de su madre por segunda recaída tras TPH Autólogo. Como complicaciones más importantes presentó probable aspergilosis que se trató con voriconazol, enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda cutánea y digestiva grado II, y EICH crónica leve-moderada con afectación de mucosa oral y genital, recibiendo tratamiento con esteroides.

Anamnesis

Mujer de 15 años que el 23-08-20 comienza con temblor en ambas manos, que se siguió al día siguiente de somnolencia, dificultad para la nominación, y alucinaciones visuales y auditivas. En tratamiento con voriconazol desde el 19-08-20 por sospecha de aspergilosis, cefepime desde el día 20-08-20 que se sustituye por meropenen y se añade vancomicina, profilaxis antibiótica con septrim y aciclovir y esteroides en pauta descendente. El 27-08-20 la paciente presenta empeoramiento del nivel de conciencia precisando ingreso en UCI Pediátrica.

Exploración clínica: TA: 95/65 mmHg; FC: 115 lpm; T[°]: 36,1 °C, FR: 15 rpm, Sat O₂: 99%.

La exploración general era normal. En la exploración neurológica la paciente se encontraba somnolenta, bradipsíquica, aunque conectaba con el explorador, correctamente orientada en espacio, tiempo y lugar. Inatenta y con discalculia. Temblor postural de escasa amplitud y rápida frecuencia en miembros superiores. Reflejos musculares: bicipitales: +/+++, patelares: 0/+++, aquileos: 0/+++. El resto de la exploración neurológica era normal.

Pruebas complementarias

Las pruebas de laboratorio generales se encontraban dentro de la normalidad, aunque los niveles de voriconazol eran superiores al rango terapéutico (7,10 ug/mL). Se realizó un primer EEG el 27-08-20 en el

que se observaron signos de afectación cerebral difusa de intensidad grave, sin anomalías epileptiformes añadidas. Ante el empeoramiento del nivel de conciencia se efectuó un nuevo EEG el 28-08-20 en el que se observaba un patrón de punta-onda a 2,5-3 Hz generalizado de predominio derecho, cumpliendo criterios de SE no convulsivo (**Figura 1**). En la RM cerebral que se practicó ese mismo día, así como, en otra realizada una semana después no se objetivaron signos de patología intracranal aguda (**Figura 2**). Para excluir la posibilidad de un origen inmunomedido del SE se efectuó estudio para anticuerpos de encefalitis autoinmune y onconeuronales que resultaron negativos. Debido a que se trataba de una paciente inmunodeprimida se realizaron diferentes estudios microbiológicos, incluida la PCR para el SARS COV2, que fueron negativos. Se practicó una punción lumbar (PL) que mostró un LCR transparente, incoloro, con células y bioquímica normal y el estudio microbiológico fue positivo para la PCR del virus humano herpes 6B (VHH-6B: 3554,19 copias/mL). Tanto la paciente como su madre (donante) eran VHH-6 negativos en el estudio pre-trasplante.

Evolución

Ante la clínica inicial con niveles de voriconazol superiores al rango terapéutico, y EEG que mostraba un patrón de afectación generalizada, se interpretó el cuadro como probable encefalopatía tóxica por voriconazol suspendiendo dicho tratamiento y sustituyéndolo por micafungina. Sin embargo, a los pocos días la paciente presentó empeoramiento del nivel de conciencia requiriendo ingreso en UCI el 27-08-20. Se realiza nuevo EEG que es compatible con SE no convulsivo generalizado, RM cerebral que fue normal y PL en la que se objetiva positividad en la PCR

para el VHH-6B. Se inicia entonces monitorización EEG y tratamiento con fenitoína, levetiracetam y lacosamida. Ante la ausencia de respuesta se pauta propofol (máx: 4 mg/kg/h) y midazolan (máx: 0,3 mg/kg/h) en perfusión continua y así mismo, se administró Foscarnet a dosis de 90 mg/kg/12 horas e Inmunoglobulinas, con lo que se negativizó la PCR del LCR. El 30-08-20 presenta hipotensión arterial, taquicardia persistente, acidosis metabólica, hipotransaminasemia, y empeoramiento de la función renal sin evidencia de infección sistémica, que se interpretó como síndrome de infusión de propofol. Se suspendió el propofol y se realizó hemofiltración con lo que mejoró. El 31-08-20 se añade ketamina (máx: 4 mg/kg/h) mejorando transitoriamente, pero volviendo de nuevo a patrón de SE. Finalmente, el 3-09-20 por persistencia de crisis eléctricas y en situación de SE super-refractario se añade tiopental (máx: 2 mg/kg/h) y midazolan (máx: 1 mg/kg/h) con lo que se induce un patrón de brote supresión. Se retira progresivamente la perfusión de midazolan, tiopental y ketamina, observándose mejoría clínica: llega a despertar, dirige la mirada hacia los familiares, y moviliza parcialmente extremidades superiores. En el EEG se observa también mejoría en la actividad de fondo, con un patrón continuo con diferenciación antero-posterior, sin brotes epileptiformes, con ritmo alfa occipital de 9-10 Hz. Sin embargo, presenta cuadro séptico de tiflitis neutropénica y fallo multiorgánico resistente al tratamiento médico y quirúrgico, por lo que se decide adecuación de las medidas terapéuticas y fallece.

Diagnóstico

Status epiléptico super-refractario no convulsivo por Encefalitis por VHH-6B.

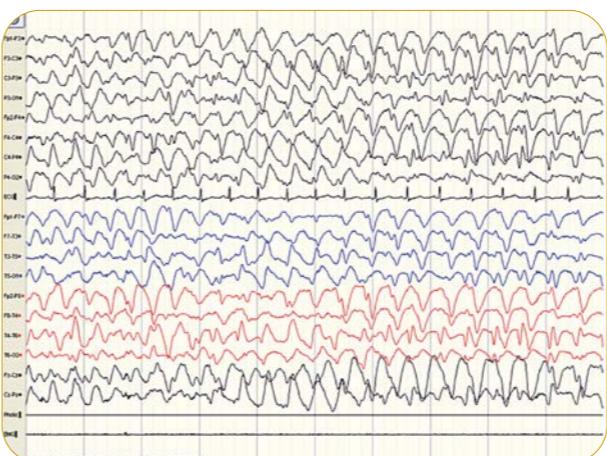


Figura 1.

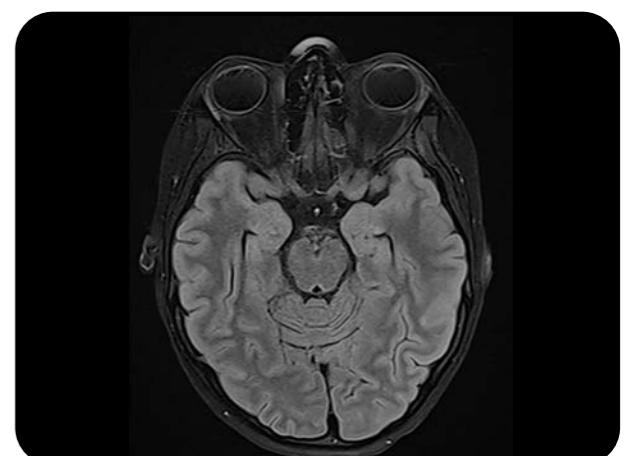


Figura 2.

DISCUSIÓN

La etiología del SE puede establecerse fácilmente en muchos de los casos. Sin embargo, los pacientes con un SE de "novo" y sin una causa fácilmente identificable frecuentemente se vuelven refractarios (New Onset Refractory Status Epilepticus: NORSE), como ocurrió en nuestra paciente. La etiología del NORSE es desconocida en un 50% de los casos. Entre los que sí se encuentra la causa, las más frecuentes son las encefalitis de origen inmunomediado (40%), seguidas de las encefalitis infecciosas ocasionadas por microorganismos inhabituales (10%), y por último ciertos trastornos genéticos¹. En este contexto el umbral para la realización de una PL debe ser muy bajo; además, en un paciente inmunodeprimido debemos realizar siempre un análisis del LCR para excluir una infección del SNC. El estudio del LCR en nuestra paciente demostró positividad para la PCR del VHH-6 indicando que la Encefalitis por VHH-6 (EVHH-6) era la causa del SE.

El VHH-6 es la causa más frecuente de encefalitis en pacientes con TPH alogénico. Cuando se identifica la especie, es casi invariablemente VHH-6B. La infección primaria por VHH-6B es ubicua en los dos primeros años de vida; la latencia viral subsiguiente posibilita su reactivación y enfermedad. La reactivación del VHH-6B en sangre es un factor de riesgo importante para la encefalitis y se presenta en aproximadamente en el 50% de los receptores de TPH alogénico. Otros factores de riesgo que pueden contribuir como TPH Haplodéntico, EICH y tratamiento con esteroides, también concurrieron en nuestra paciente. Por otro lado, en el 1% de los seres humanos el genoma de VHH-6 está integrado en los cromosomas (ICVHH-6) y se transmite por herencia mendeliana². La EVHH-6 típicamente se presenta como una encefalitis límbica aguda pos-trasplante (PALE: Post-transplant Acute Limbic Encephalitis). Los recuentos de células y proteínas en el LCR suelen ser normales; y la RM cerebral puede ser normal, pero se observan cambios en el lóbulo temporal en el 60%. Un estudio retrospectivo mostró, sin embargo, que solo un tercio de los pacientes tenían características típicas de PALE³. La paciente cumplía con los criterios de las Guías ECIL (European Conference on Infections in Leukemia) para el diagnóstico de la EVHH-6 que precisan de una PCR del VHH-6 en LCR coincidiendo con el inicio agudo de encefalopatía o pérdida memoria a corto plazo o crisis epiléptica, y la exclusión de la ICVHH-6 de donante y receptor⁴. El tratamiento recomendado es Foscarnet o Ganciclovir durante 3 semanas y hasta la eliminación del ADN del VHH-6 de sangre, y si es posible, del LCR. El pronóstico no es bueno con una mortalidad del 25% y secuelas neurológicas como déficit cognitivos y epilepsia.

El SE super-refractario no es frecuente, tiene una alta mortalidad y morbilidad, y no hay evidencia en ensayos clínicos que hayan demostrado un tratamiento efectivo. La primera opción suele ser midazolan y/o propofol por el perfil de efectos adversos. La ketamina suele utilizarse como alternativa, si bien en algunas publicaciones recomiendan su uso precoz por sus propiedades farmacológicas (5). Nuestra paciente tuvo una mejoría inicialmente transitoria y precisó de un coma barbitúrico para control del SE.

CONCLUSIÓN

El SE es una urgencia neurológica que requiere un abordaje terapéutico escalonado que se combine de forma dinámica con el diagnóstico etiológico. En pacientes a los que se le realiza un TPH alogénico el VHH-6B es la causa más frecuente de encefalitis y puede manifestarse como un SE.

Bibliografía seleccionada

1. Gaspard N, et al. New-onset refractory status epilepticus: Etiology, clinical features, and outcome. Neurology 2015; 85:1604–13.
2. Tanaka-Taya K, et al. Human herpesvirus 6 (HHV-6) is transmitted from parent to child in an integrated form and characterization of cases with chromosomally integrated HHV-6 DNA. J Med Virol. 2004;73(3):465-473.
3. Bhanushali MJ, Kranick SM, Freeman AF, et al. Human herpes 6 virus encephalitis complicating allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Neurology. 2013;80(16): 1494-1500.
4. N Ward K et al. Guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia for management of HHV-6 infection in patients with hematologic malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation. Haematologica 2019 Volume 104(11):2155-2163.
5. Anna Rosati et al. Ketamine for refractory status epilepticus: a systematic review. CNS Drugs. 2018; 32 (11): 997-1009.



NEUROCOVID



En esta segunda edición del Concurso de Casos Clínicos de la AMN no podía faltar un espacio reservado para el SARS-CoV-2 y sus manifestaciones neurológicas, al que hemos llamado Neurocovid.

La COVID-19, la enfermedad causada por el nuevo coronavirus, se presenta con una amplia amalgama de signos y síntomas. Aunque es la causa de un síndrome fundamentalmente respiratorio, todos conocemos ya que se han observado manifestaciones neurológicas en más de un tercio de los pacientes, tanto en los casos leves-moderados de la infección, como en aquellos más graves y críticos. Se han descrito ampliamente la anosmia, la ageusia, las mialgias y la cefalea en pacientes con síntomas leves; mientras que la enfermedad cerebrovascular aguda, las crisis epilépticas, las polineuropatías y la encefalopatía se han presentado en los casos más graves.

Tanto el sistema nervioso central como el periférico se pueden ver lesionados directamente por el virus, aunque los casos de encefalitis han sido excepcionales, y mucho más frecuente ha sido la encefalopatía en relación con la hipoxia y la afectación nerviosa y vascular secundaria al estado proinflamatorio, protrombótico, la disfunción endotelial y los fármacos empleados en el tratamiento.

En esta selección de casos podremos observar la variada sintomatología neurológica asociada a la infección por SARS-CoV-2, y no precisamente la más comentada en la literatura publicada hasta este momento. Desde un cuadro medular agudo a un síndrome parkinsoniano, pasando por una causa muy poco habitual de lesiones isquémicas múltiples como es la microangiopatía trombótica. Además nos recuerdan que los fármacos inmunomoduladores empleados en el tratamiento de la COVID también son potenciales fuentes de complicación neurológica en los pacientes.

La Neurología moderna ya se había enfrentado a virus respiratorios identificados como agentes infecciosos del sistema nervioso y que podían precipitar síndromes parkinsonianos, así como era bien conocido el papel de las infecciones sistémicas y la sepsis en la enfermedad cerebrovascular, pero la actual pandemia trajo consigo un reto mayor, mantener el seguimiento y continuar dando buenos cuidados al resto de nuestros pacientes, muchos de ellos grandes damnificados como nuestros mayores con enfermedades neurodegenerativas.

Esperamos que esta serie de casos os ayude a saber aún más sobre esta enfermedad la COVID-19 y su relación con nuestra especialidad. Deseando que el año próximo, en una nueva convocatoria de nuestro concurso, no tengamos ya casos para este capítulo.

CASO CLÍNICO

SINDROME MEDULAR ANTERIOR EN PACIENTE COVID POSITIVO

Autora Principal: **Silvia Enríquez Calzada.**Coautor: **Borja Cabal Paz.**Supervisora: **Sabela Novo Ponte.**

Hospital: Puerta de Hierro de Majadahonda, Madrid

Desde el inicio de la pandemia por el virus SARS-CoV-2 se han descrito multitud de síntomas neurológicos asociados a la infección respiratoria desde anosmia, cefalea, vértigo y encefalitis hasta aumento del riesgo de ictus isquémico por el estado protrombótico e inflamatorio entre otros. Sin embargo, existen menos reportes de complicaciones neurológicas del tratamiento inmunosupresor.

Presentamos un cuadro medular agudo con tetraparesia como complicación de la infección grave y el tratamiento con tocilizumab (anti-IL6) y corticoides a dosis altas.

Varón de 62 años con antecedentes personales de HTA y episodio de AGT en 2015, ingresa en noviembre de 2020 en medicina interna por neumonía bilateral COVID-19 escala BRESCIA 2.

- Durante la primera semana de ingreso se inicia tratamiento con azitromicina 500mg/día, bolos de metilprednisolona 80mg/día durante 5 días y enoxaparina a dosis intermedias de 80mg/día.
- El día +4 se complementa tratamiento antibiótico por flebitis en miembro superior derecho.
- El día +6 presenta empeoramiento clínico con insuficiencia respiratoria, aumento de requerimientos de O₂ (reservorio alto flujo) y analítico por lo que precisa asociar una dosis única de tocilizumab 600mg/día.
- Es valorado por COT el día +10 por cervicalgia y dolor en hombro derecho con radiografía articular normal relacionado con tendinitis calcificante del manguito de los rotadores derecho.
- El día +18 de ingreso el paciente vuelve a presentar empeoramiento clínico franco, con postración, debilidad generalizada, dificultad respiratoria, pico febril de 38,9°C. Se realiza angioTC para descartar tromboembolismo pulmonar sin hallazgos y se inicia piperacilina-tazobactam por sospecha de sobreinfección respiratoria.

Anamnesis

El día 18 de ingreso es valorado por déficit motor en MMII. Refiere dificultad para movilizar miembros inferiores sobre plano de cama impidiendo la deambulación y progresivamente de miembros superiores desde al menos dos días. Presenta dolor cervical y en región deltoides derecha con limitación funcional y en las últimas horas asocia distensión abdominal con retención aguda de orina y dificultad respiratoria. A nuestra valoración el paciente presenta un síndrome medular agudo anterior a nivel cervical con tetraparesia de predominio en miembros inferiores, nivel sensitivo a nivel T4 y sensibilidad de cordones posteriores preservada. El paciente ingresa en UCI para vigilancia intensiva por empeoramiento respiratorio, precisa IOY y se realiza RM cráneo-cervical urgente.

Exploración física

En planta de hospitalización:

- **Constantes:** TA 119/90, FC 60lpm, Sat02 97% reservorio alto flujo, t° 37,5°C
- Regular estado general, taquipneico, sudoso, palidez cutaneomucosa.
- **AC:** taquicárdico, sin soplos. Roncus, hipofenesis en bases.
- **Abd:** distendido, timpánico, se palpa globo vesical.
- Consciente y orientado. Lenguaje coherente, hipofonia, habla entrecortada. PPCC conservados. Sensibilidad facial y cervical preservada.
- Plejia flácida de ambos MMII, no retira al dolor. MMSS: MSD plejico, no mueve sobre plano de cama únicamente eleva hombro. MSI eleva contra gravedad y mantiene al menos 4 segundos.
- Anestesia tacto algésica y térmica con nivel sensitivo T4. Sensibilidad propioceptiva y táctil superficial preservada (cordones posteriores). ROT abolidos en MMSS y MMII. Reflejos cutáneo abdominales abolidos. Reflejo cutáneo plantar indiferente bilateral.

Pruebas complementarias

- **Analítica sanguínea:** elevación de RFA, LDH. DD negativo. Linopenia.
- **Radiografía tórax:** Afectación pulmonar COVID severa de aspecto consolidativo (**Figura 1**).



Figura 1. Rx tórax al ingreso que muestra afectación parenquimatosa leve y a los 15 días con progresión del distrés respiratorio.

- **RM cráneo-medular completa urgente:** colección/absceso epidural cervical que se extiende desde C2 hasta C7 - T1, absceso en región paraespinal posterior inmediatamente adyacente al macizo facetario C7-T1 derecho y focos isquémicos-sépticos en el parénquima encefálico y foco posible de meningitis a nivel frontal derecho (**Figura 2**).

- **TC tórax y MSD:** absceso de partes blandas próximo a articulación glenohumeral-vientre muscular distal de escalenos-deltoides derecho. se objetivan signos de trombosis en MSD.

- **Hemocultivos:** 4/4 crecimiento de *S. aureus* meticilin sensible.

- **ECOTE:** negativo para endocarditis.

- **Anatomía patológica material epidural cervical:** Material hemático-leucocitario que engloba colonias de morfología cocácea y un fragmento de tejido fibroadiposo con inflamación crónica, morfológicamente compatible con procedencia de absceso epidural (diagnóstico clínico). No granulomas. Cultivo intraquirúrgico con aislamiento de SAMS.

Diagnóstico

El paciente presenta un síndrome medular anterior agudo cervical secundario a compresión anterior medular por un absceso epidural desde C2 a C7 secundario a bacteriemia grave por SAMS con origen en tromboflebitis en miembro superior derecho en contexto de inmunosupresión por COVID y tratamiento con tocilizumab y dosis de MTP a mg/kg.

Evolución

Se realiza desbridamiento quirúrgico urgente con drenaje y toma de muestras de la colección epidural cervical y cobertura antibiótica con cloxacilina y linezolid. El paciente permanece ingresado en UCI precisando IOT durante 25 días con mejoría respiratoria progresiva. Durante su estancia en planta realiza rehabilitación neurológica por presentar miopatía del enfermo crítico y paraparesia en miembros inferiores. Al alta se traslada al hospital de Toledo para continuar rehabilitación.

En planta realizando rehabilitación:

Consciente, alerta, orientado en las tres esferas, colaborador.

Tono y movilidad cervical conservados; hipotonía de tronco, MMSS y MMII.

Balance muscular:

- **MSDcho:** biceps 4/5, triceps 3/5, extensores muñeca 3/5, flex dedos 3/5, abd 5° dedo 3/5.
- **MSIzq:** biceps 4/5, triceps 3/5, extensores muñeca 4/5, flex dedos 3+/5, abd 5° dedo 3/5.
- **MIDcho:** psoas 1/5, cuádriceps 1/5, tibial anterior 2/5, ext 1° dedo 2/5, tibial post 4/5
- **MIZq:** psoas 1/5, cuádriceps 2/5, tibial anterior 2/5, ext 1° dedo 2/5, tibial post 4/5.
- **Claudicación en Barré**, Mingazzini no valorable por hipo/atonía de MMII.
- **Disestesias proximales de MII**, sensibilidad epicrítica conservada en las cuatro extremidades. Hiporreflexia MMSS, hiporreflexia rotuliana derecha, ROT rotuliano izquierdo conservado.
- Parcial tolerancia a sedestación (dolor por UPP sacra e hipotonía axial). Bipedestación no tolerada.
- Portador de sonda vesical.

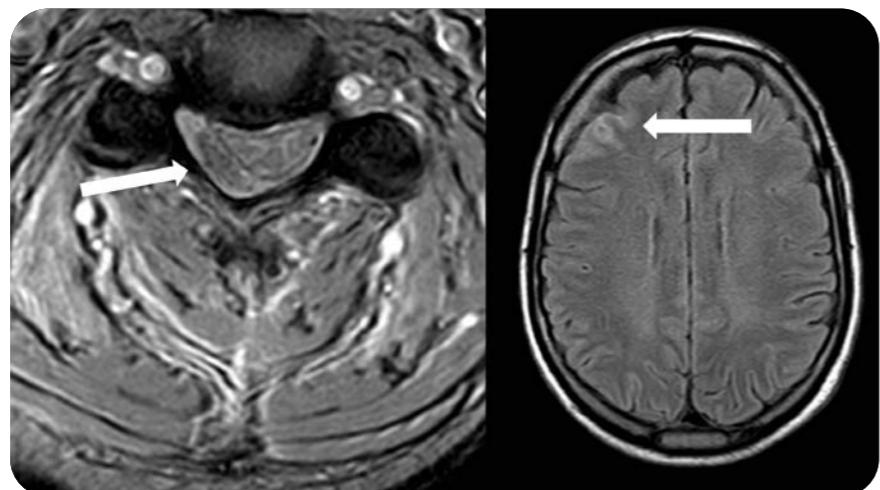


Figura 2. Corte axial de RM cervical a nivel C4 en el que se evidencia absceso epidural posterolateral con compresión anterior de medula. En RM craneal en FLAIR se evidencia foco infeccioso frontal derecho secundario a diseminación meníngea.

DISCUSIÓN

En este paciente se plantean varias causas de síndrome medular anterior agudo: infarto medular cervical por estado protrombótico en infección grave COVID o causa compresiva anterior (hematoma epidural espinal vs otras causas compresivas).

Se han descrito hasta el momento 3 casos en la literatura de síndrome medular en pacientes con infección COVID grave. Se reportan 3 varones entre 49 y 69 años: 1 de ellos presenta infarto medular secundario a trombosis en arteria de Adamkiewicz además de tromboembolismo pulmonar (estado protrombótico con DD elevado). Los otros dos casos descritos presentan abscesos epidurales medulares secundarios a sobreinfección bacteriana (SAMS y E. Faecium). En ninguno de los casos detectan PCR COVID positiva en LCR. Los tres tienen en común el tratamiento con dosis altas de metilprednisolona y tocilizumab¹.

Bibliografía seleccionada

1. Sampogna G, Tessitore N, Bianconi T, Leo A, Zarbo E et al. Spinal cord dysfunction after COVID-19 infection. International Spinal Cord Society 2020. Sept 2020.
2. Informe de Agencia Española del Medicamento. Sospechas de reacciones adversas notificadas con tratamientos utilizados en COVID-19. Informe nº 8: Datos del 1 de marzo al 1 de noviembre de 2020.
3. B. Parr, MD, MPH Time to Reassess Tocilizumab's Role in COVID-19 Pneumonia. JAMA Internal Medicine. October 20, 2020
4. Sakane H, Kaneko T, Yonemoto Y, Okamura K, Okura C, Suto T, et al. Ankle abscess under the use of tocilizumab in rheumatoid arthritis; a case report. Clin Rheumatol Relat Res. 2018;30:120–5.

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado frente al receptor de la interleukina 6 aprobado como inmunomodulador para el tratamiento de enfermedades como la artritis reumatoide y la arteritis de células gigantes. Se ha descrito que de forma excepcional puede favorecer abscesos por sobreinfección bacteriana.

CONCLUSIÓN

Es preciso tener en cuenta las potenciales complicaciones graves en SNC asociadas a los fármacos inmunosupresores con los que se trata la neumonía severa COVID.

Es posible que una combinación del estado proinflamatorio y la disfunción endotelial causada por el coronavirus y la inmunosupresión producida por estos fármacos puede ser predisponente a infecciones potencialmente graves por lo que el reporte de estos casos es necesario para tenerlo en cuenta en la práctica diaria.



INTRODUCCIÓN

ICTUS ISQUÉMICO EN EL SENO DE INFECCIÓN POR SARS-COV-2: PAPEL DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

Autor principal: Guillermo González Ortega.

Coautor: Alberto Rodríguez López.

Supervisor: Fernando Ostos Moliz.

Servicio de Neurología. Hosp. Univ. 12 de Octubre, Madrid.

La pandemia originada por la propagación del virus SARS-CoV-2 ha definido una nueva patología, la COVID-19. Tras la descripción inicial del cuadro respiratorio, se han identificado complicaciones sistémicas asociadas a la infección entre las que se encuentra el desarrollo de eventos trombóticos como el ictus isquémico. El abordaje de los pacientes en este nuevo escenario ha supuesto un reto en el manejo habitual del ictus, teniendo que tomarse decisiones terapéuticas sin que exista actualmente un protocolo establecido en la literatura científica. Se presenta el caso de una paciente con COVID-19 que desarrolla un ictus isquémico manejado con tratamiento anticoagulante.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Mujer de 76 años con antecedentes médicos de hipertensión arterial, dislipemia, síndrome depresivo e intervención mediante funduplicatura de Nissen de reflujo gastroesofágico. Independiente para las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria (escala de Rankin modificada 0). Se encontraba ingresada en Medicina Interna por neumonía intersticial bilateral por SARS-CoV-2 de 15 días de evolución con empeoramiento respiratorio progresivo, precisando oxigenoterapia a alto flujo. Como tratamiento dirigido había recibido hidroxicloroquina, corticoides y tocilizumab. Tras una última valoración médica en la que no se evidenció ninguna sintomatología neurológica, es encontrada 5 horas después con alteración para la emisión y comprensión del lenguaje por lo que se activó Código Ictus intrahospitalario.

Exploración

- Constantes:** temperatura 38,5°C; saturación de oxígeno 94% con reservorio a 10lpm; tensión arterial 134/84 mmHg; frecuencia cardíaca 107 latidos por minuto.
- Neurológica:** consciente, no emite lenguaje ni comprende órdenes. Hemianopsia homónima derecha sin desviación oculocefálica. Hemiparesia leve y hemihipoestesia derechas (NIHSS 15).

Pruebas complementarias

- Bioquímica sanguínea:** proteína C reactiva 28,6 mg/dl, leve alteración del perfil hepático, perfil renal y resto de parámetros bioquímicos dentro de la normalidad
- Hemograma:** hemoglobina 14,3 g/dl, leucocitos 9000/μl, neutrófilos 8000/μl, linfocitos 500/μl, plaquetas 481000/μl
- Coagulación:** TP 14,8 s, INR 1,28, TTPa 29 s, dímeros D 1077 ng/ml, fibrinógeno 903 mg/dl

- Electrocardiograma:** sin alteraciones a destacar

- TC craneal:** signos de isquemia precoz con hipodensidad a nivel temporoinsular izquierdo (ASPECTS 8).

- AngioTC de troncos supraaórticos:** oclusión de segmento M2 distal de ACM izquierda. Trombo flotante en arteria carótida común izquierda y trombo en arco aórtico distal a salida de la arteria subclavia izquierda (**Figura 1**).

Diagnóstico

Ictus isquémico secundario a placa aórtica complicada en contexto de infección por SARS-CoV-2.

Evolución

Con los resultados del estudio radiológico urgente, se realizó el diagnóstico de ictus isquémico en territorio de ACM izquierda (occlusión M2 distal) por embolia arterio-arterial. Debido a la situación respiratoria de la paciente, al tiempo de evolución de los síntomas y a que presentaba una oclusión distal se decidió no indicar terapia recanalizadora aguda con fibrinólisis o trombec-

tomía mecánica, iniciándose tratamiento antiagregante con ácido acetilsalicílico.

A las 48 horas del ictus, se evidenció una mejoría de la situación neurológica, persistiendo en la exploración exclusivamente una afasia mixta grave (NIHSS 8). Se repitió una nueva TC craneal que no evidenció nuevas lesiones isquémicas ni datos de transformación hemorrágica, por lo que se decidió iniciar tratamiento con heparina de bajo peso molecular a dosis anticoagulante ante la presencia de trombos en distintas localizaciones.

La evolución de la paciente a lo largo de los días siguientes fue favorable tanto a nivel respiratorio como neurológico, permitiendo la disminución progresiva de los aportes de oxígeno. Dos semanas después del ictus, se realizó un estudio vascular de control con una nueva angioTC de troncos supraaórticos en la que se objetivó una reducción muy significativa del tamaño del trombo aórtico y la resolución completa del carotídeo (**Figura 2**). Se decidió en consecuencia la retirada de la heparina y la reintroducción del tratamiento antiagregante. Finalmente, la paciente pudo ser dada de alta tras estabilizarse su situación respiratoria, permaneciendo como focialidad neurológica una afasia moderada-grave.

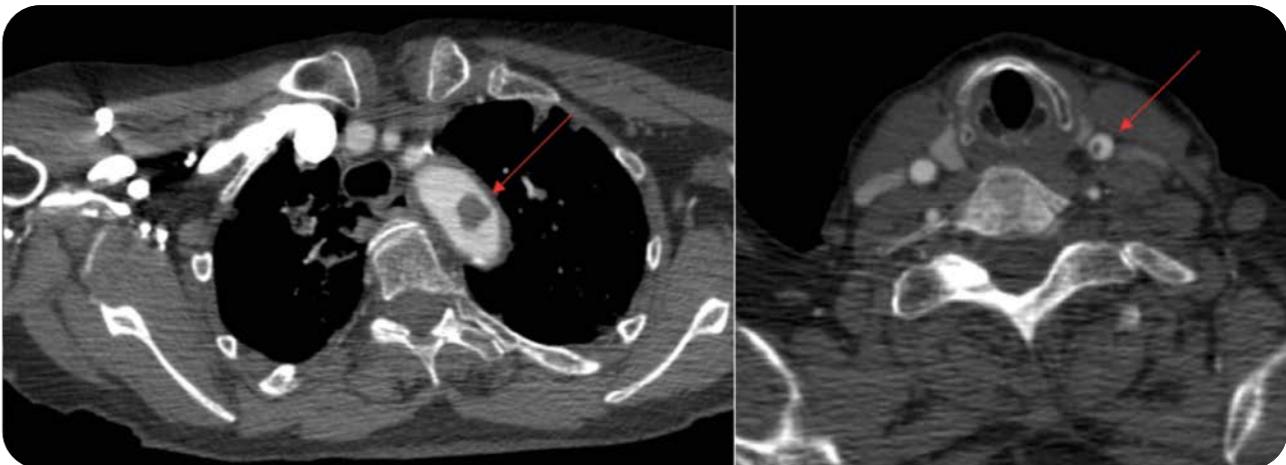


Figura 1. Angio TC troncos supraaórticos en la primera valoración de la paciente.

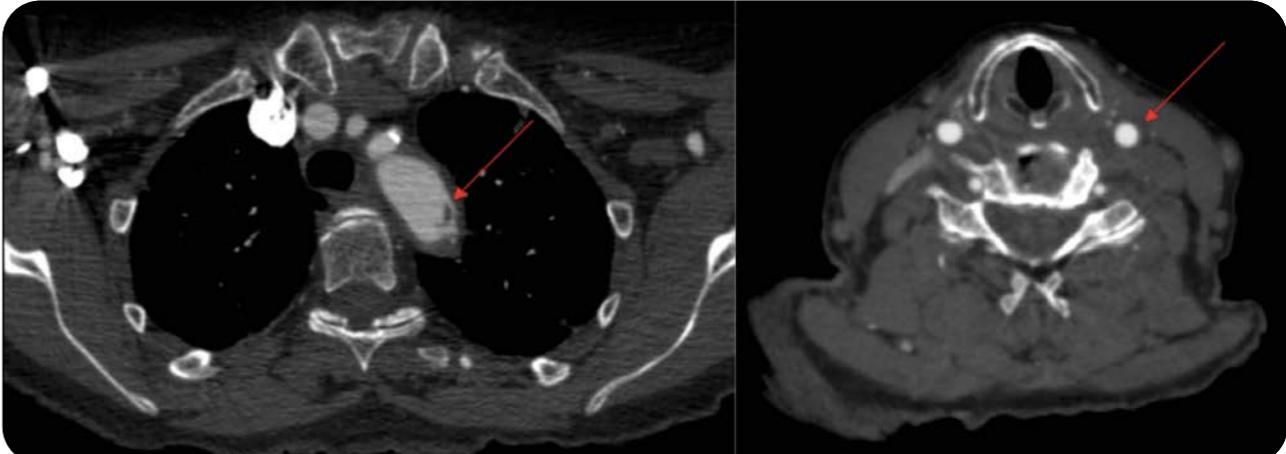


Figura 2. AngioTC de aorta y troncos supraaórticos. Control a los 14 días.

DISCUSIÓN

El ictus isquémico en el seno de la COVID-19 ha supuesto a lo largo del último año un reto en el manejo de la patología neurovascular¹. Entre las distintas complicaciones asociadas a la infección por el SARS-CoV-2, se ha descrito el desarrollo de eventos trombóticos, y en concreto y acorde al caso expuesto, los que afectan al territorio arterial como el ictus isquémico². Los mecanismos patogénicos que han sido sugeridos mediante los que la infección podría desencadenar el desarrollo de ictus isquémicos incluyen la coagulopatía secundaria a la tormenta de citoquinas propia de la fase inflamatoria de la enfermedad y la posible disfunción endotelial derivada del mecanismo de internalización a la célula que emplea el virus, y que es mediado por el receptor ACE2. A pesar de los avances teóricos y del desarrollo de protocolos de profilaxis específicos, las complicaciones trombóticas en la COVID-19 continúan aconteciendo en la práctica clínica.

El manejo de los trombos arteriales del arco aórtico y del territorio carotídeo no está aclarado⁴. En la literatura se ha propuesto basarse inicialmente en el tratamiento médico (anticoagulante o antiagregante) buscando contribuir a la disolución del trombo y la prevención de eventos embólicos, y valorar medidas intervencionistas en función de la respuesta⁵. En el caso expuesto, la decisión de iniciar tratamiento anticoagulante se sustentó en la presencia de trombos visibles a varios niveles, en los hallazgos analíticos que sugerían la activación de la cascada de coagulación y en no considerar a la paciente subsidiaria a ningún procedimiento intervencionista. La evolución favorable del caso puede invitar a considerar la anticoagulación como alternativa preventiva y terapéutica eficaz en pacientes con trombos arteriales en el seno de la COVID-19.

CONCLUSIÓN

La infección por el virus SARS-CoV-2 puede asociarse a complicaciones trombóticas, y entre ellas a ictus isquémicos. La anticoagulación puede tener un papel preventivo y terapéutico en el manejo de estos pacientes, especialmente si por su situación respiratoria y funcional de base no son subsidiarios a considerar medidas más agresivas.

Bibliografía seleccionada

1. Fuentes B, Alonso De Leciñana M, María ;, De Leciñana A, Sebastián García-Madrona ;, DíazOtero F, et al. Stroke Acute Management and Outcomes During the COVID-19 Outbreak A Cohort Study From the Madrid Stroke Network. 2021;(February):1–11. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/STROKEA-HA.120.031769>.
2. Hanff TC, Mohareb AM, Giri J, Cohen JB, Chirinos JA. Thrombosis in COVID-19. Am J Hematol. 2020;95(12):1578–89.
3. Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E. COVID-19-Related Stroke. 2020;1–4.
4. Fridman S, Lownie SP, Mandzia J. Diagnosis and management of carotid free floating thrombus: A systematic literature review. Int J Stroke. 2019;14(3):247–56.
5. Gülcü A, Gezer NS, Men S, Öz D, Yaka E, Öztürk V. Management of free-floating thrombus within the arcus aorta and supra-aortic arteries. Clin Neurol Neurosurg. 2014;125:198–206.



INFECCIÓN POR SARS-COV-2: NUEVO DESPERTAR DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Autora Principal: **Estefanía Pulido Martínez.**

Coautora: **Carmen Martín de la Morena.**

Supervisora: **Sabela Novo Ponte.**

Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda, Madrid.

El virus SARS-CoV-2, en el curso de la pandemia mundial que vivimos actualmente, no solo ha demostrado tropismo por el sistema respiratorio sino también por otros órganos y tejidos. Son muchas las implicaciones que ha tenido este virus a nivel del sistema nervioso central y muchos los pacientes en los que se han descrito secuelas neurológicas, tanto a corto como a medio plazo. El hecho de que uno de los síntomas iniciales más notarios, que se ha descrito en un gran porcentaje de pacientes que han presentado la infección, haya sido la hiposmia, ha despertado el interés entre profesionales dedicados a la Neurología por una posible relación con la Enfermedad de Parkinson idiopática (EPI), ya que es una manifestación muy frecuente en dicha entidad. Objetivando la hiposmia como un síntoma conector de ambas entidades, ¿podemos establecer relación entre la infección por SARS-CoV-2 y el desarrollo de la EPI? A continuación exponemos un caso de parkinsonismo tras haber pasado la infección por SARS-CoV-2.

Anamnesis

Nos encontramos con una mujer de 51 años, natural de Cuba, que acude a Urgencias del Hospital Puerta de Hierro de Majadahonda, en septiembre de 2020, por un cuadro de torpeza motora de inicio agudo. En su historia clínica no constaba ningún antecedente médico ni quirúrgico de interés. La paciente refiere dificultad moderada para levantarse de la silla y sensación de torpeza y pesadez en las cuatro extremidades de predominio en las derechas, que le condiciona una mayor inestabilidad en la marcha. No comentaba síntomas premotores, hiposmia, trastorno de la conducta del sueño REM ni clínica de disautonomía, pero sí ánimo decaído en los últimos meses. A la anamnesis aseguran tanto ella como los familiares no haber presentado ningún síntoma similar previo al ingreso, aunque más tarde reconoce haber sufrido un episodio de dolor lumbar y torpeza motora en miembro inferior derecho, así como fragmentación en el sueño.

Exploración Física

En la exploración neurológica, la paciente presentaba un lenguaje fluido y coherente, con leve disprosodia e hipofonía. Hipomimia leve con reducción del parpadeo. Destaca rigidez axial y apendicular de predominio derecho, que aumenta tras maniobras de distracción, y bradicinesia moderada, con fluctuaciones a lo largo del ingreso. Movimientos oculares sin restricciones ni limitaciones en la supra e infraversión. No presentaba diplopía ni nistagmo, con seguimiento ocular adecuado, sin alteraciones en las sacadas. La fuerza muscular estaba conservada por grupos, con reflejos osteotendinosos presentes y simétricos de forma global. No muestra signos de piramidalismo ni signo de Hoffman ni alteraciones en la sensibilidad. Además, se objetiva temblor postu-

ral leve de muy alta frecuencia y escasa amplitud, sin temblor de reposo. Al explorar la bipedestación, ésta se produce sin necesidad de apoyo manteniendo una postura rígida con rectificación dorsal. En la marcha, presenta una zancada de amplitud adecuada con giros fragmentados y nulo braceo bilateral, sin inestabilidad postural. Presentaba marcado "freezing" y necesidad de premeditación para iniciar la marcha. Se decide ingreso a cargo del servicio de Neurología para completar estudio y filiar el origen.

Pruebas complementarias

Para el ingreso, se solicitó una PCR COVID que resultó positiva con CT mayor de 35 junto con serología positiva para IgG lo que demuestra infección pasada reciente por SARS-CoV2.

A continuación, se solicitó una analítica sanguínea incluyendo perfil autoinmune sin alteraciones lla-mativas. En el TAC craneal no se objetivaba patología intracranial aguda ni otros hallazgos de interés, y en el TAC de tórax destacan opacidades en vidrio deslustrado en lóbulos superiores pulmonares en relación a infección por COVID residual. La RM cerebral no mostraba alteraciones relevantes, mientras que en la RM cervical se ve una discreta discopatía entre C3 y C7 sin repercusión sobre la médula espinal. En el estudio de líquido cefalorraquídeo se objetiva citología negativa para células tumorales malignas, con pleocitosis leve de predominio linfomonocitario con anticuerpos de superficie neuronal negativos.

En el DAT-SCAN se observó una alteración de la vía dopaminérgica presináptica nigroestriatal con ausencia de captación en ambos núcleos lenticu-

lares, hallazgos compatibles con síndrome parkinsoniano bilateral, aunque la prueba no confirme el diagnóstico de EP. Finalmente, se han solicitado como pruebas adicionales en esta paciente, el estudio genético de la enfermedad de Parkinson y la gammagrafía cerebral de perfusión, estando aún pendientes los resultados de ambas.

Diagnóstico

El diagnóstico al alta fue síndrome rígido-acinético de predominio derecho, con síntomas motores y no motores con trastorno del ánimo y del sueño, de inicio agudo, tras proceso infeccioso por SARS-CoV-2, que sugiere enfermedad de Parkinson.

Evolución

La paciente comenzó tratamiento sintomático con agonistas dopamínérgicos, con escasa mejoría de la clínica y marcada incapacidad funcional persistente, por lo que se decide añadir Levodopa.

DISCUSIÓN

No es la primera vez que se presenta un caso clínico de un paciente que desarrolla un síndrome parkinsoniano tras haber padecido una infección producida por otros virus respiratorios, como por ejemplo el virus influenza A o el virus del Nilo.

En relación al SARS-CoV-2, se han descrito numerosas hipótesis por las que los pacientes pueden desarrollar síntomas de parkinsonismo. Por un lado, puede acelerar la aparición de síntomas en aquellos con predisposición genética

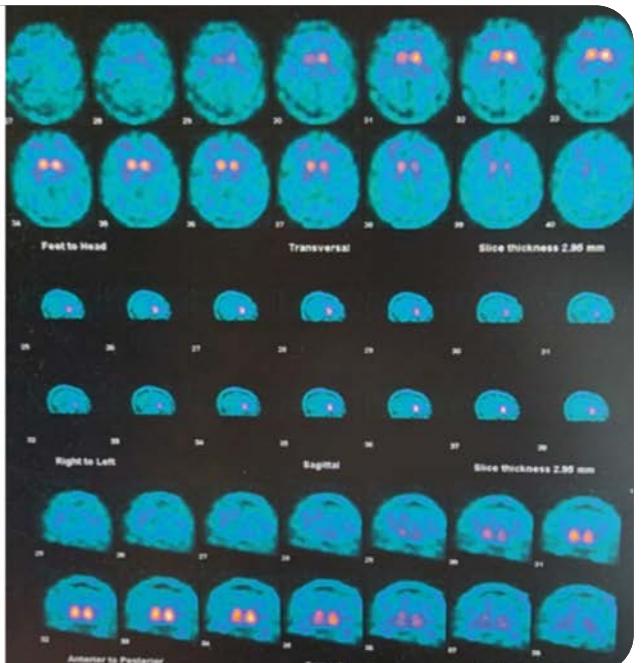


Figura 1. DAT-SCAN de la paciente con ausencia de captación de ambos núcleos lenticulares.

CONCLUSIÓN

a la enfermedad de Parkinson, o desenmascarar una enfermedad de Parkinson asintomática subyacente. Por otro lado, puede dañar tanto estructural como funcionalmente la pars compacta y la vía dopamínica nigroestriada; y por último, causando daño extenso, ya sea inflamatorio o hipóxico, en el contexto de una encefalopatía.

Se ha propuesto que una de las vías por las que este virus infiltra el sistema nervioso central es a través del bulbo olfatorio, produciendo una acumulación de la proteína alfa-sinucleína, siendo el sistema dopamínico vulnerable a estas proteínas. Esto hace que se produzca una mayor pérdida de neuronas dopamínicas de la pars compacta de la sustancia negra.

A pesar de que no existe una evidencia científica de gran peso entre la infección por SARSCOV2 y el desarrollo de una enfermedad de Parkinson, no podemos ignorar que pudiese ser en el futuro un factor de riesgo bien documentado. Son necesarios, por tanto, un mayor número de estudios y ensayos clínicos para poder establecer una férrea relación entre ambos.

Bibliografía seleccionada

- Pavel, A., Murray, D. K., & Stoessl, A. J. (2020). COVID-19 and selective vulnerability to Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 19(9), 719.
- Cohen, M. E., Eichel, R., Steiner-Birmans, B., Janah, A., Ioshpa, M., Bar-Shalom, R. & Yahalom, G. (2020). A case of probable Parkinson's disease after SARS-CoV-2 infection. *The Lancet Neurology*, 19(10), 804-805.
- Merello, M., Bhatia, K. P., & Obeso, J. A. (2021). SARS-CoV-2 and the risk of Parkinson's disease: facts and fantasy. *The Lancet Neurology*, 20(2), 94-95.
- Tan, E. K. (2021). Movement disorders in 2020: clinical trials, genetic discoveries, and COVID-19. *The Lancet Neurology*, 20(1), 10-12.



EL CIELO ESTRELLADO: MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA INDUCIDA POR COVID-19

Autora Principal: **Raquel Sainz Amo.**

Coautora: **Adriana Celdrán de Castro García.**

Supervisor: **Sebastián García Madrona.**

Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

La incidencia de patología cerebrovascular en pacientes con COVID19 es del 1.4% y se asocia a alta morbilidad y mortalidad¹. La microangiopatía trombótica (MAT) se caracteriza por lesiones en la pared de los vasos de pequeño calibre con engrosamiento, trombosis intraluminal y oclusión parcial o completa de la luz vascular². Presentamos un caso de neumonía grave por SARS-CoV-2 complicada con ictus isquémicos en múltiples territorios de etiología inhabitual en relación con MAT.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Varón de 76 años con antecedentes de hipertensión arterial en tratamiento con Amlodipino y asma bronquial en tratamiento con broncodilatadores a demanda, que ingresa en la unidad de cuidados intensivos con neumonía bilateral grave por SARS-CoV-2 confirmada por PCR en exudado nasofaríngeo. Recibió tratamiento con Hidroxicloroquina, Lopinavir/Ritonavir, Tocilizumab y Metilprednisolona siguiendo el protocolo vigente en ese momento. Requirió ventilación mecánica invasiva durante 22 días, permaneciendo bajo sedación con Propofol y Dexmedetomidina. Se mantuvo afebril durante los últimos siete días. Tras la retirada de fármacos sedantes el paciente persiste con bajo nivel de conciencia.

Exploración

Paciente en coma, reflejos troncoencefálicos ausentes (corneal, oculocefálico, oculovestibular y tisúgeno), respuesta motora en extensión al estímulo doloroso, reflejo cutaneoplantar indiferente bilateral.

Pruebas complementarias

- Monitorización cardiaca:** ritmo sinusal con frecuencias cardíacas mantenidas entre 60-110 lpm, no se detectan arritmias embolígenas
- Ánalisis de sangre:** trombocitopenia severa (34.500/mm³), anemia con datos de hemólisis (Hemoglobina 7,3 g/dL, LDH 374 UI/L) y fallo renal agudo (creatinina 4.04 mg/dL, TFG (MDRD 6) 14,8 mL/min), D-Dímero 1478 ng/ml, fibrinógeno normal, coagulación normal.
- Ánalisis de LCR:** xantocromía, 350 leucocitos/mm³, hiperproteinorraquia (0.7 g/dL). PCR múltiple y PCR para SARS-CoV-2 negativas, cultivos negativos
- RM craneal (Figura 1):** Múltiples hiperintensidades multifocales subcorticales en secuencias de T2/FLAIR en lóbulos frontales, parietales y occipitales (figuras 1A y B). Alteración de la secuencia de difusión con restricción en mapa de ADC fundamentalmente en región parietooccipital derecha (Figura 1C y D). Algunas de las lesiones presentan realce puntiforme tras administración de

Gadolino, indicando ruptura de barrera hematoencefálica lo que explicaría los resultados del análisis de LCR.

- Doppler transcraneal:** se insonan ambas ACAs, ACMs, ACPs con velocidades normales en sus segmentos proximales, índices de pulsatilidad aumentados en todas las arterias.
- Electroencefalograma:** se observa un patrón de supresión durante todo el registro, sin modificarse tras estímulos.

Diagnóstico

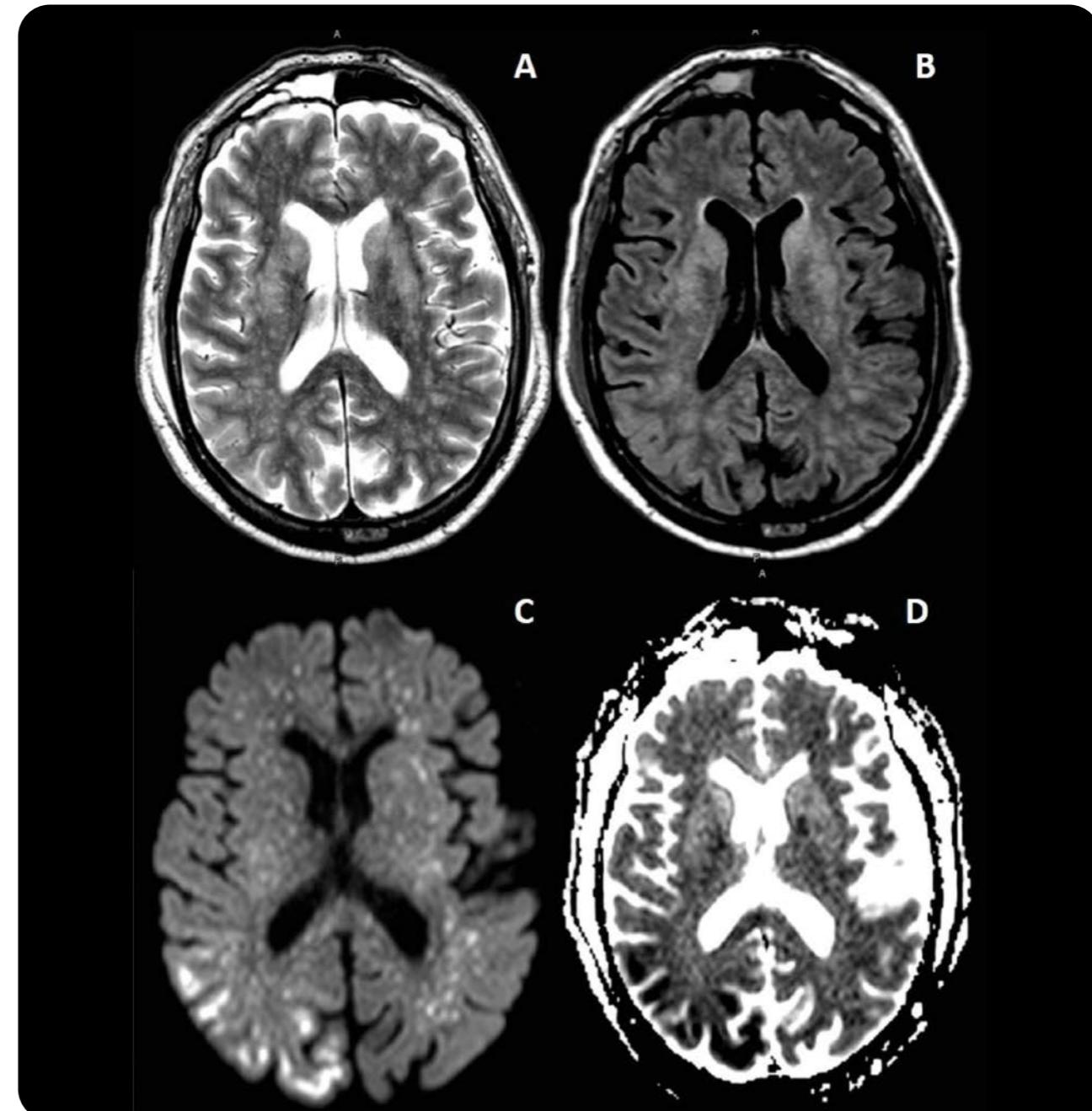


Figura 1. A y B: RM craneal secuencias T2 y FLAIR, múltiples lesiones hiperintensas, bilaterales subcorticales y en sustancia blanca profunda. C y D: RM craneal secuencias de difusión y ADC, lesiones hiperintensas en difusión con restricción en mapa de ADC que predomina en región parieto-occipital derecha.

Ictus isquémicos en múltiples territorios de etiología inhabitual: microangiopatía trombótica en relación con infección grave por SARS-CoV-2.

Evolución

El paciente presentó una evolución tórpida a nivel neurológico y sistémico. Dados los hallazgos en pruebas complementarias con patrón de supresión en electroencefalograma y múltiples lesiones isquémicas bihemisféricas en RM, que implican una escasa probabilidad de buena recuperación funcional, de acuerdo con la familia se decide limitación del esfuerzo terapéutico y se inician cuidados paliativos. Finalmente, el paciente falleció en las siguientes horas.

DISCUSIÓN

La MAT se manifiesta clínicamente como anemia hemolítica, trombocitopenia e isquemia de órganos diana asociando en ocasiones hemorragias. En neuroimagen se observan múltiples lesiones isquémicas y/o hemorragias corticales y subcorticales en múltiples territorios².

Algunos virus, incluyendo virus respiratorios RNA, pueden actuar como desencadenantes de MAT debido al daño endotelial³. Se han propuesto varias teorías que vinculan la infección por SARS-CoV-2 con un estado de hipercoagulabilidad relacionado con la liberación de citoquinas, la microtrombosis y el daño endotelial asociado a la unión del virus al receptor ACE2 (enzima convertidora de la angiotensina) presente en el endotelio^{4,5}.

Se han realizado estudios anatopatológicos de cerebros de pacientes con infección por SARS-CoV-2 que demuestran la presencia de microtrombos, alteración del endotelio con pérdida de adhesión y extravasación de células inflamatorias al espacio perivascular, en relación con MAT1.

En nuestro caso el estudio anatopatológico no pudo realizarse por considerarse de alto riesgo microbiológico en el momento. Sin embargo, los hallazgos clínicos, analíticos y radiológicos, así como la evolución del paciente, apoyados por los datos que se han recogido en la literatura hasta el momento, hacen que la etiología más probable sea la microangiopatía trombótica.

CONCLUSIÓN

La MAT es una causa inhabitual de lesiones isquémicas cerebrales, que generalmente se producen en contexto de una infección grave. En el caso de neumonías graves por SARS-CoV-2 se han documentado lesiones compatibles con MAT en necropsias. La detección de los pacientes con MAT es importante, debido a que su diagnóstico se asocia a una mayor morbilidad.

Bibliografía seleccionada

1. Hernández-Fernández F, Sandoval Valencia H, Barbella-Aponte RA, Collado-Jiménez R, Ayo-Martín Ó, Barrena C, et al. Cerebrovascular disease in patients with COVID-19: neuroimaging, histological and clinical description. *Brain*. 2020;143:3089-3103.
2. Ellchuk TN, Shah LM, Hewlett RH, Osborn AG. Suspicious neuroimaging pattern of thrombotic microangiopathy. *Am J Neuroradiol* 2011;32:734-38.
3. Lopes da Silva R. Viral-associated thrombotic microangiopathies. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2011;4:51-59
4. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc*. 2020;22:95-97.
5. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Habercker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395:1417-1418.



