

CRISIS EPILEPTICAS Y DETERIORO COGNITIVO

PSEUDONIMO: Judit Sarasola

DESCRIPCIÓN CLÍNICA

Varón de 72 años que ingresa en nuestro servicio por dos episodios de movimientos involuntarios en hemicara derecha de cinco minutos de duración cada uno de ellos.

ANTECEDENTES PERSONALES

Tabaquismo: 1 paquete al día. Hábito enólico: un vaso de vino al día. No otros factores de riesgo vascular. IQ. Quiste hidatídico en la juventud. No tratamiento en el momento actual. Vida autónoma, independiente para la realización de todas las actividades básicas de la vida diaria

ENFERMEDAD ACTUAL

Ingresó en Septiembre de 2007 por dos episodios consistentes en contractura tónica de hemicara derecha, seguida de movimientos clónicos en dicha localización, de cinco minutos de duración.

En los episodios el paciente no presentaba pérdida de conciencia ni cuadro confusional posterior. No asociaba otros movimientos a nivel de extremidades. En ese momento el examen neurológico era normal, no existía alteración de funciones superiores, no presentaba deterioro cognitivo ni focalidad neurológica..

Se realizó estudio de crisis parciales simples con TAC craneal, Resonancia Magnética cerebral y Electroencefalograma que tuvieron un resultado normal. La analítica de rutina también fue normal (salvo hiponatremia leve de 132 mg/dl) y el paciente fue dado de alta, asintomático, con el diagnóstico de epilepsia parcial simple criptogénica, recibiendo tratamiento con Levetiracetam (500 mg cada 12 horas).

El paciente reingresó al cabo de 10 días. Había permaneció asintomático en su domicilio, y acudió nuevamente al hospital por presentar tres episodios de crisis tonico-clónico generalizadas. A su llegada a urgencias se instauró tratamiento con Fenitoína y Diazepan y se procedió a su ingreso en Neurología.

EXPLORACIÓN FÍSICA

El paciente está normohidratado y normocoloreado. Auscultación cardiopulmonar: normal.

Abdomen: normal. Miembros inferiores: sin signos de TVP ni edemas.

Neurológicamente cuando valoramos al paciente éste se encontraba estuporoso, con escasa respuesta a estímulos y sin déficits focales aparentes. Tras disminuir la sedación con Diazepam y mejorar el nivel de conciencia, objetivamos ataxia de la marcha y nistagmus en la mirada horizontal, sospechando entonces intoxicación por Fenitoína, la cual se reduce paulatinamente y es sustituida por ácido Valproico (500 mg cada 8 horas).

Paulatinamente tras la retirada de Fenitoína el nivel de conciencia mejora, el paciente está consciente y colaborador, pero presenta alteración de la memoria reciente, con lenguaje incoherente y fabulaciones. El déficit es fluctuante, con mejoría principalmente por la tarde. No presenta alteraciones del comportamiento, salvo por la noche, en que se muestra agitado con emisión de lenguaje incoherente y presenta cierto grado de agresividad. Según su esposa presenta movimientos muy violentos de extremidades, como "si peleara con alguien".

A pesar del tratamiento concomitante de Ácido Valproico y Levetiracetam, junto con benzodiazepinas, el paciente sigue presentando crisis tónico-clónico generalizadas (1 o 2 al día).

Los familiares corroboran que previamente a este ingreso no presentaba ningún tipo de deterioro cognitivo ni de alteración del comportamiento.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS REALIZADAS

ANALÍTICA GENERAL: : Hemograma normal. VSG: 53 BQ: Na: 134, GGT 110. Factor reumatoide: 255, Proteinograma: normal. ANA y antiDNA negativo. TSH: 2,11, Ac antitiroglobulina: 150, Ac antiTPO: 779. Marcadores tumorales (CEA): negativo. Serologías en suero y LCR de lues, borrelia, brucella y CMV: negativos. Anticuerpos onconeuronales en suero: negativos.

PUNCIÓN LUMBAR: Proteínas 95, Leu: 0, Glu. 65. Cultivo negativo. Serología de brucella, borrelia, sífilis y virus neurotrópicos negativos. Se solicitan Ac onconeuronales al Hospital Clínic de Barcelona y proteína 14.3.3

RADIOGRAFÍA DE TORAX: Sin alteraciones

TAC CRANEAL: Normal

RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL: normal

EEG: Deficit global de la integración de la actividad bioeléctrica cerebral. La actividad de fondo está sumamente lentificada, constituida por la presencia de ondas delta en todas las áreas sin diferenciación topográfica. Se observa la presencia de ritmos rápidos que podrían corresponder con husos de sueño típicos de fase II no REM. No se observa actividad paroxística ni asimetrías interhemisféricas.

DIAGNÓSTICOS DE TRABAJO

- **CRISIS PARCIALES SIMPLES SECUNDARIAMENTE GENERALIZADAS**
- **DETERIORO COGNITIVO SUBAGUDO Y FLUCTUANTE**
- **TRASTORNO DE COMPORTAMIENTO DEL SUEÑO REM**

TRATAMIENTOS ENSAYADOS Y SU EFECTO

Inicialmente y ante la presencia de Ac AntiTPO y Antitiroideos aumentados se ensayó tratamiento con corticoides, por la sospecha de que se tratara de una encefalopatía de Hashimoto, aunque las cifras de TSH presentaban un valor normal. No hubo respuesta a dicho tratamiento y el cuadro clínico continuó progresando.

EVOLUCION DEL CASO

El deterioro cognitivo subagudo y fluctuante, junto con el trastorno de comportamiento del sueño REM nos hizo plantearnos la posibilidad de que se tratara de una encefalitis límbica, y los antecedentes de tabaquismo importante sugerían una etiología paraneoplásica del cuadro. A pesar de tener dos radiografías de torax, informadas como normales, solicitamos un TAC toracoabdominal cuyo resultado fue la presencia de un nódulo pulmonar en lóbulo superior izquierdo de 1.4 cm de diámetro máximo, situado en segmento apical posterior. En hilio pulmonar izquierdo se observa otra imagen de 3 cm de diametro compatible con masa y además una masa mediastínica por delante del botón aórtico de 4.3 cm de diametro máximo que puede corresponder a adenopatías metastásicas. A nivel abdominal quiste hidatídico calcificado.

La fibrobroncoscopia confirmó el infiltrado bronquial por carcinoma indiferenciado de células pequeñas (oat-cell).

En ese momento se contactó con el servicio de Inmunología del Hospital Clínico de Barcelona, quien indicó que los Anticuerpos onconeuronales Anti-Hu y Anti-Yo eran negativos. Se demostró, sin embargo, la presencia de positividad para el Anticuerpo anti-GAD, mediante inmunohistoquímica.

Se inició tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas. Se contactó con el Servicio de Oncología pero desestimaron tratamiento quimioterápico dado el mal estado general del paciente. Progresivamente sufrió deterioro del nivel de conciencia, y tras un cuadro de sobreinfección respiratoria fue éxitus durante el ingreso.

JUICIO DIAGNÓSTICO

ENCEFALITIS LÍMBICA PARANEOPLASICA CON ANTICUERPOS ANTI-GLUTÁMICO DECARBOXILASA (ANTI-GAD) POSITIVOS

CARCINOMA MICROCITICO DE PULMON

DISCUSIÓN

La encefalitis límbica paraneoplásica es una entidad que se asocia frecuentemente al carcinoma microcítico de pulmón, aunque recientemente se han descrito pacientes con este síndrome que nunca desarrollan tumor, y presentan títulos altos de anticuerpos contra canales de potasio voltaje dependientes.

Nos parece interesante reportar este caso, dado que la sintomatología de inicio que presentaba nuestro paciente no es la habitual en este tipo de patología. La encefalitis límbica suele debutar con una alteración de la memoria a corto-medio plazo que se desarrolla en días o semanas y posteriormente puede asociar crisis epilépticas [1]. Nuestro paciente presentaba previamente al déficit de memoria, crisis epilépticas de repetición que, inicialmente fueron parciales y posteriormente se generalizaron.

No se encontró en ninguna de las dos resonancias realizadas, la típica afectación a nivel de lóbulos temporales (hiperintensidad en T2), aunque estas alteraciones están descritas en el 65-80% de los casos [1]

Sin embargo, lo más interesante a destacar en nuestro paciente es la presencia de Anticuerpos Anti-GAD (Glutámico Decarboxilasa). En una revisión reciente sobre la encefalitis límbica realizada por los Dres. Dalmau y Bataller [2] se describen los nuevos antígenos de membrana presentes en esta entidad (anticanales de potasio, antireceptores NMDA, antineuropilo del hipocampo) y en este artículo se realiza un recordatorio sobre los, hasta ahora, anticuerpos contra antígenos intracelulares o paraneoplásicos (Anti-Hu, Anti-Ma2, Anti-CV2, antianfifisina).

Los anticuerpos anti-GAD se han descrito clásicamente en el síndrome de la persona rígida. Revisando la literatura hemos encontrado un caso de encefalitis límbica asociada a timoma, que presentaba anticuerpos anti-GAD positivos [3]. No hay ningún caso descrito en la literatura de encefalitis límbica secundaria a carcinoma pulmonar de células pequeñas que asocie únicamente anticuerpos AntiGAD positivos, con negatividad para el resto de anticuerpos onconeuronales.

CONCLUSIÓN

Nos ha parecido interesante comunicar este caso clínico por dos razones. En primer lugar, por la asociación, hasta ahora no descrito de la encefalitis límbica y los anticuerpos anti glutámico decarboxilasa. Y en segundo lugar, y no menos importante, por la importancia que tiene el saber reconocer esta entidad, a partir de la sintomatología clínica, ya que fue lo que nos permitió posteriormente solicitar las pruebas pertinentes para llegar a un diagnóstico definitivo.

BIBLIOGRAFIA

1. Graus F, Saiz A. Encefalitis límbica: un síndrome probablemente infradiagnosticado. *Neurología* 2005; 20(1):24-30
2. Dalmau J, Bataller L. Encefalitis límbica : los nuevos antígenos de membrana y propuesta de una clasificación clínico-inmunológica con implicaciones terapéuticas. *Neurología* 2007;22(8):526-537
3. Knudsen A, Bredholt G, Storstein A, Oltedal L, Davanger S, Krossnes B et al. Antibodies to CRMP3-4 associated with limbic encephalitis and thymoma. *Clin Exp Immunol.* 2007 Jul;149(1):16-22.