



CASOS
CLÍNICOS DE
RESIDENTES EN

NEUROLOGÍA

VOL. 5

PRESENTADOS EN LA

16, 17 y 18
de octubre
2025

GRANADA

XLVII REUNIÓN
ANUAL DE LA SAN

SOCIEDAD ANDALUZA DE NEUROLOGÍA

san[✦]

SOCIEDAD ANDALUZA
DE NEUROLOGÍA

CASOS
CLÍNICOS DE
RESIDENTES EN

NEUROLOGÍA

VOL. 5

PRESENTADOS EN LA

16, 17 y 18
de octubre
2025

GRANADA

XLVII REUNIÓN
ANUAL DE LA SAN

SOCIEDAD ANDALUZA DE NEUROLOGÍA

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fragmentos de esta obra.

© 2025 Sociedad Andaluza de Neurología

Edita: ERGON®.

C/ José Echegaray, 8. 28232 Las Rozas de Madrid
www.ergon.es

ISBN: 978-84-19955-99-9

Depósito Legal: M-21235-2025

Sociedad Andaluza de Neurología

Presidente

Dr. Adolfo Mínguez Castellanos

Comité Científico

Presidenta

Dra. María Dolores Jiménez Hernández

Vocales

Dr. Eduardo Agüera Morales

Dr. Cristóbal Carnero Pardo

Dr. Pablo Mir Rivera

Dr. Miguel Ángel Moya Molina

Dr. Pedro Serrano Castro

Autores



Josefina Andrada Moreno

Facultativo Especialista de Área.
Servicio de Neurología. Hospital
Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Antonio Arjona Padillo

Facultativo Especialista de Área.
Servicio de Neurología. Hospital
Universitario Torrecárdenas. Almería.

Joaquín Arzalluz Luque

Facultativo Especialista de Área.
Servicio de Neurología. Unidad de
Esclerosis Múltiple (UEMAC). Hospital
Universitario Virgen Macarena.
Sevilla.

Ana Campos Villegas

Médico Interno Residente.
Departamento de Neurología.
Hospital Universitario Virgen de la
Victoria. Málaga.

Sara Cárdenas Cubero

Médico Interno Residente.
Servicio de Neurología. Hospital
Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Víctor Carmona Bravo

Facultativo Especialista de Área.
Servicio de Neurología. Hospital
Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Fátima Carrillo García

Facultativo Especialista de Área.
Servicio de Neurología. Hospital
Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Javier Ciriero Macías

Médico Interno Residente.
Servicio de Neurología. Hospital
Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Coral Conde Velasco

Médico Interno Residente.
Servicio de Neurología. Hospital
Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Adelaida Cuenca Relinque

Médico Interno Residente.
Servicio de Neurología. Hospital
Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Carlos de la Cruz Cosme

Facultativo Especialista de Área.
Departamento de Neurología. Hospital
Universitario Virgen de la Victoria.
Málaga. Instituto de Investigación
Biomédica de Málaga (IBIMA).

Virginia Delgado Gil

Facultativo Especialista de Área.
Departamento de Neurología. Hospital
Universitario Virgen de la Victoria.
Málaga.

Pablo Doblas Ráez

Médico Interno Residente.
Servicio de Neurología. Hospital
Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Hayar El Mouhajir Mohamed

Médico Interno Residente.
Servicio de Neurología. Hospital
Universitario Juan Ramón Jiménez.
Huelva.

Lucía García Granados

Médico Interno Residente.
Servicio de Neurología. Hospital
Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Tania Garrido Hernández

Médico Interno Residente.
Departamento de Neurología.
Hospital Universitario Torrecárdenas.
Almería.

Francisco Javier Gómez Fernández

Facultativo Especialista de Área.
UGC de Neurología. Hospital
Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Elena Guijarro Albaladejo

Médico Interno Residente.
Servicio de Neurología. Hospital
Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Antonio Guzmán Téllez

Médico Interno Residente.
Servicio de Neurología. Hospital
Universitario Virgen de la Victoria.
Málaga.

Francisco José Hernández Chamorro

Médico Interno Residente.
UGC de Neurología. Hospital
Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Francisco José Hernández Ramo

Facultativo Especialista de Área.
UGC de Neurología. Hospital
Universitario Virgen del Rocío.
Sevilla.

Pablo Hernández Vitorique

Médico Interno Residente.
Servicio de Neurología. Hospital
Universitario Virgen de la Victoria.
Málaga.

Álvaro Laviana Marín

Médico Interno Residente.
Servicio de Neurología. Hospital
Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Ignacio Lopera Rodríguez

Médico Interno Residente.
Servicio de Neurología. Hospital
Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Miguel López Cuiña

Facultativo Especialista de Área.
Servicio de Neurología. Hospital
Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Antonio Cristóbal Luque Ambrosiani

Médico Interno Residente.
UGC de Neurología. Hospital
Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Luis Manzano Hernández

Médico Interno Residente.
Servicio de Neurología. Hospital
Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Eva María Martínez Fernández

Facultativo Especialista de Área.
Servicio de Neurología. Hospital
Universitario Virgen Macarena.
Sevilla.



María del Mar Martínez Salmerón
Médico Interno Residente.
Servicio de Neurología. Hospital
Universitario Torrecárdenas. Almería.

Emilio Montero Ramírez
Médico Interno Residente.
Servicio de Neurología. Hospital
Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Ester Morales García
Facultativo Especialista de Área.
Departamento de Neurología. Hospital
Universitario Virgen de la Victoria.
Málaga.

Yolanda Morgado Linares
Facultativo Especialista de Área.
Servicio de Neurología. Hospital
Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Fernando Francisco Ortega Ortega
Médico Interno Residente.
Servicio de Neurología. Hospital
Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Isidro Pérez Vizuite
Facultativo Especialista de Área.
Servicio de Neurología. Hospital
Universitario Juan Ramón Jiménez.
Huelva.

Alexandra Rincón Valencia
Médico Interno Residente.
Servicio de Neurología. Hospital
Universitario Virgen Macarena.
Sevilla.

Silvia Rodrigo Herrero
Médico Adjunto.
Servicio de Neurología. Hospital
Universitario Juan Ramón Jiménez.
Huelva.

Jorge Román Rueda
Médico Interno Residente.
Servicio de Neurología. Hospital
Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Ignacio Ruiz Salcedo
Médico Interno Residente.
Servicio de Neurología. Hospital
Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Mikel Salgado Irazabal
Médico Interno Residente.
UGC de Neurología. Hospital
Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Félix Sánchez Fernández
Facultativo Especialista de Área.
Servicio de Neurología. Hospital
Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Ana Sánchez Gómez
Médico Interno Residente.
Servicio de Neurología. Hospital
Universitario Virgen Macarena.
Sevilla.

Gonzalo Torres Sánchez
Médico Interno Residente.
Servicio de Neurología. Hospital
Universitario Juan Ramón Jiménez.
Huelva.

Beatriz Vélez Gómez
Facultativo Especialista de Área.
Departamento de Neurología.
Hospital Universitario Torrecárdenas.
Almería.

Marta Vicente Domínguez
Médico Interno Residente.
Departamento de Neurología. Hospital
Universitario Virgen de la Victoria.
Málaga.



Diego Villagrán Sancho

Médico Interno Residente.

Servicio de Neurología. Hospital

Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Carlota Villar Rodríguez

Médico Interno Residente.

Servicio de Neurología. Hospital

Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Prólogo



Me complace presentar una nueva edición del libro que recoge las aportaciones al concurso anual de casos clínicos para médicos residentes de la Sociedad Andaluza de Neurología (SAN).

Esta iniciativa nació con el objetivo de fomentar la comunicación científica y el aprendizaje mutuo basado en experiencias reales de la práctica clínica entre nuestros neurólogos en formación. Son muchas las vías para la enseñanza de la Neurología, pero sin duda el estudio de casos clínicos es una de las más estimulantes. En este libro se abordan patologías neurológicas variadas, desde enfermedades raras hasta condiciones más comunes, pero igualmente desafiantes, que han sido estudiadas con rigor y dedicación. Los casos presentados son especialmente destacables por su relevancia, originalidad y calidad científica, y no solo reflejan el esfuerzo y capacidad de los médicos residentes al

exponerlos, sino también la excelencia asistencial de sus Servicios. Debemos destacar especialmente la figura de sus tutores, que desempeñan un papel clave en la organización y supervisión de todo su proceso formativo.

Esta obra viene a incrementar la biblioteca de la SAN, formada por guías y manuales ampliamente difundidos en España y Latinoamérica. Confiamos en que sea de utilidad como herramienta formativa e inspire a nuevos residentes para participar en futuras ediciones.

Por último, agradecer a todos los autores su participación, y al Comité Científico su compromiso y esfuerzo para velar por la calidad de todas las actividades científicas y formativas que realizamos desde la SAN.

Adolfo Mínguez Castellanos

Presidente de la Sociedad Andaluza de Neurología

Sumario



PRIMER PREMIO

1. Más allá de la enzima: debilidad axial progresiva en un adolescente con diagnóstico previo de enfermedad de Pompe1
Antonio Cristóbal Luque Ambrosiani, Mikel Salgado Irazabal, Francisco Javier Gómez Fernández

PRIMER ACCÉSIT

2. Encefalitis anti-IgLON5: un desafío diagnóstico7
Hayar El Mouhajir Mohamed, Gonzalo Torres Sánchez, Silvia Rodrigo Herrero

SEGUNDO ACCÉSIT

3. Solapamiento inmunomediado: deterioro cognitivo por anti-NMDAR y hallazgos compatibles con RIS. A propósito de un caso13
Coral Conde Velasco, Elena Guijarro Albaladejo, Joaquín Arzalluz Luque

OTROS CASOS CLÍNICOS PRESENTADOS

4. Leucoencefalopatía multifocal progresiva en paciente con enfermedad inflamatoria crónica tratada con risankizumab, a propósito de un caso19
Ana Sánchez Gómez, Fernando Francisco Ortega Ortega, Joaquín Arzalluz Luque
5. Ictus embólico recurrente como presentación atípica de metástasis cardíaca oculta25
Lucía García Granados, Carlota Villar Rodríguez, Francisco Javier Gómez Fernández
6. Vulnerabilidad oculta: hemorragia cerebral como ventana a una mutación de significado incierto COL4A231
Tania Garrido Hernández, Beatriz Vélez Gómez, Antonio Arjona Padillo



7. Tetraplejía aguda reversible en un varón joven: el valor del potasio y la genética frente a un diagnóstico precipitado37
Luis Manzano Hernández, Diego Villagrán Sancho, Francisco Javier Gómez Fernández
8. Reto terapéutico en las enfermedades por depósito de hierro: a propósito de un caso41
Carlota Villar Rodríguez, Diego Villagrán Sancho, Fátima Carrillo García
9. Síndrome de Parinoud de etiología inhabitual: linfoma del sistema nervioso central presentado como *stroke mimic*47
Marta Vicente Domínguez, Ester Morales García, Carlos de la Cruz Cosme
10. Cefalea que avisa no es traidora: debut de cefalea trigémino autonómica atípica53
María del Mar Martínez Salmerón, Antonio Arjona Padillo
11. Citometría de flujo del LCR como herramienta clave en el diagnóstico precoz de linfoma primario meníngeo del sistema nervioso central59
Pablo Hernández Vitorique, Antonio Guzmán Téllez, Ester Morales García
12. *Seizure-like phenomena* en contexto de sedación con propofol tras parada cardiorrespiratoria recuperada: a propósito de un caso65
Ignacio Ruiz Salcedo, Víctor Carmona Bravo, Isidro Perez Vizuete
13. SARS-CoV-2 como agente neurocardiotrópico: reporte de un caso con miopericarditis y mielitis hemorrágica71
Adelaida Cuenca Relinque, Álvaro Laviana Marín, Víctor Carmona Bravo
14. Encefalitis antiGAD65 y miastenia-miositis-miocarditis seropositiva, doble síndrome paraneoplásico secundario a timoma75
Francisco José Hernández Chamorro, Antonio Cristóbal Luque Ambrosiani, Francisco José Hernández Ramo
15. Neumonitis intersticial no infecciosa inducida por rituximab en paciente con NMOSD AQP4+: un caso inédito81
Pablo Hernández Vitorique, Ana Campos Villegas, Virginia Delgado Gil
16. De la córnea al cerebelo: manifestaciones neurológicas infrecuentes del herpes zóster oftálmico. A propósito de un caso87
Javier Ciriero Macías, Francisco José Hernández Chamorro, Francisco Javier Gómez Fernández



17. Atrofia medular: ¿secundaria a SCIWORA?	93
<i>Ignacio Lopera Rodríguez, Francisco Javier Gómez Fernández</i>	
18. “Sin control de mis piernas”	99
<i>Alexandra Rincón Valencia, Sara Cárdenas Cubero</i>	
19. Oftalmoplejia dolorosa: replanteando diagnósticos, a propósito de un caso	105
<i>Ignacio Ruiz Salcedo, Joaquín Arzalluz Luque, Víctor Carmona Bravo</i>	
20. Hipertrofia parece, amiotrofia es: alfa-sarcoglicanopatía como entidad infrecuente en distrofias musculares.....	111
<i>Emilio Montero Ramírez, Yolanda Morgado Linares, Eva María Martínez Fernández</i>	
21. La paradoja de la inestabilidad.....	115
<i>Alexandra Rincón Valencia, Emilio Montero Ramírez, Félix Sánchez Fernández</i>	
22. Meningitis bacteriana con evolución neurovascular adversa	121
<i>Josefina Andrada Moreno, Jorge Román Rueda, Francisco Javier Gómez Fernández</i>	
23. Distonía sensible a dopamina por mutación en el gen <i>GCH1</i> , reporte de caso.....	127
<i>Pablo Doblas Ráez, Miguel López Cuiña</i>	



Más allá de la enzima: debilidad axial progresiva en un adolescente con diagnóstico previo de enfermedad de Pompe

Antonio Cristóbal Luque Ambrosiani,
Mikel Salgado Irazabal, Francisco Javier
Gómez Fernández

RESUMEN

Adolescente varón marroquí con antecedentes de debilidad muscular progresiva desde la primera infancia, con marcha en puntillas, caídas frecuentes y pérdida funcional progresiva. Fue diagnosticado en su país de origen de enfermedad de Pompe mediante gota seca y tratado durante dos años con terapia enzimática sustitutiva, suspendida posteriormente por desabastecimiento. A su llegada a nuestro centro, presentaba escápula alada, debilidad de cinturas, retracción aquilea y afectación respiratoria. La reevaluación clínica, junto a la repetición del estudio enzimático en muestra seca y pruebas metabólicas ampliadas, no confirmó el diagnóstico inicial. Dada la discordancia clínico-bioquímica, se indicó biopsia muscular, cuyo estudio inmunohistoquímico mostró ausencia selectiva de una proteína del complejo sarcoglicano, orientando el diagnóstico definitivo. El caso ilustra la importancia de la reevaluación diagnóstica en patologías neuromusculares con fenotipo de distrofia de cinturas y antecedentes diagnósticos incompletos.

PALABRAS CLAVE

Miopatía congénita, distrofia muscular, biopsia muscular, debilidad proximal, reevaluación diagnóstica.

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de enfermedades neuromusculares en la infancia puede verse condicionado por la inespecificidad de los síntomas iniciales, la variabilidad fenotípica y la accesibilidad desigual a herramientas diagnósticas especializadas. En este contexto, es frecuente que se emitan diagnósticos basados en pruebas aisladas sin una correlación clínica completa, como ocurre en ocasiones con las miopatías metabólicas. La enfermedad de Pompe, una glucogenosis por déficit de alfa-glucosidasa ácida, es una de las causas más reconocidas de debilidad muscular progresiva de inicio infantil, especialmente cuando se acompaña de niveles elevados de creatina quinasa (CK) y afectación respiratoria. Sin embargo, su diagnóstico debe basarse en una combinación de clínica compatible, pruebas enzimáticas reproducibles, estudios genéticos confirmatorios y, en

ocasiones, hallazgos estructurales específicos.

En el presente caso, se reevalúa a un paciente con diagnóstico previo de enfermedad de Pompe infantil no confirmada genéticamente y sin continuidad terapéutica. La historia clínica detallada, la exploración neuromuscular dirigida, el estudio funcional respiratorio, la normalización enzimática en la repetición de la gota seca y, finalmente, la biopsia muscular con técnicas inmunohistoquímicas permitieron descartar el diagnóstico inicial y establecer la etiología real de la afectación muscular. Este caso subraya la necesidad de un enfoque diagnóstico estructurado y multidisciplinar ante fenotipos de debilidad muscular proximal, especialmente en pacientes con antecedentes diagnósticos parciales o discordantes.

INFORME DE CASO

Anamnesis

Varón de 14 años, natural de Marruecos y residente en España desde hace un año, derivado desde Medicina Interna para reevaluación de presunta enfermedad de Pompe diagnosticada en 2018 mediante análisis en gota seca en su país de origen. Destacaba consanguinidad en sus padres (primos). Inició entonces tratamiento con alfa-glucosidasa recombinante (Myozyme®) durante dos años, que suspendió por desabastecimiento. No se aportaron estudios genéticos ni biopsia previos.

Desde el primer año de vida, sus cuidadores refieren marcha en puntillas, caídas frecuentes y dificultad para actividades físicas. Nunca ha podido correr ni levantarse del suelo sin ayuda. No

presenta afectación de miembros superiores para tareas cotidianas. La evolución fue lentamente progresiva hasta 2018, cuando se estabilizó clínicamente. Refiere dificultad creciente para mantenerse en bipedestación sin apoyo desde 2022. Actualmente precisa ayuda para caminar y no realiza actividad física ni recibe tratamiento rehabilitador. Desarrollo cognitivo y rendimiento escolar normales.

Exploración física

Pares craneales sin alteraciones. No disfagia ni disartria. Tono muscular disminuido en cintura escapular y pelviana. Balance muscular (MRC, D/I): deltoides 4/4-, bíceps 3/3, psoas 1/1, glúteos 1/1, extensores de rodilla 4/4+, isquiotibiales 4+/4+. Escápula alada bilateral (I > D), pie en equino por retracción aquilea bilateral. Atrofia muscular generalizada, con relativa preservación de gastrocnemios. Reflejos osteotendinosos hipoactivos en rotulianos, conservados en aquileos. Sin alteraciones sensitivas. Marcha imposible sin asistencia.

Pruebas complementarias

Estudios complementarios previos (Marruecos):

- Actividad de alfa-glucosidasa ácida en gota seca: 1,59 $\mu\text{mol/L/h/g}$.
- Ecocardiograma: miocardiopatía dilatada leve, FEVI 59%.
Reevaluación en nuestro centro:
- Analítica: CPK 5303 U/L; LDH 537; AST 149; ALT 139.
- Repetición de actividad de alfa-glucosidasa en gota seca (11/2022): en rango.
- Espectrometría de masas en tándem: sin hallazgos metabólicos relevantes.

- Espirometría: patrón restrictivo severo (TLC 53%; FVC 55% en basal, 22% en decúbito).
- Ecocardiograma (11/2022): dilatación biventricular, función conservada (FEVI 56%).
- RM muscular (pelvis y extremidades inferiores): atrofia grasa simétrica de musculatura glútea, aductora y posterior de muslos; infiltración de tibial anterior y peroneos bilateralmente.
- Biopsia muscular (cuádriceps izquierdo): técnica inmunohistoquímica revela ausencia selectiva de gamma-sarcoglicano, con preservación del resto de sarcolemmas.
- Estudio genético: mutación c.525del (p.Phe175fs) en homocigosis del gen SGCG, patogénica, compatible con distrofia muscular de cinturas autosómica recesiva tipo R5.

Diagnóstico

Distrofia muscular por déficit de gamma-sarcoglicano (R5) de herencia autosómica recesiva, con confirmación genética de mutación patogénica en SGCG.

Tratamiento y evolución

El paciente ha perdido la marcha autónoma en el último año. Se ha derivado a Rehabilitación para manejo funcional y a la Unidad de Pie por retracción aquilea severa, sin posibilidad quirúrgica. Continúa seguimiento multidisciplinar en su centro de origen. Se ha ofrecido consejo genético a la familia y se ha recomendado estudio a los hermanos.

DISCUSIÓN/CONCLUSIÓN

Las distrofias musculares de cinturas (LGMD) representan un grupo amplio

de miopatías hereditarias caracterizadas por debilidad muscular de predominio proximal con inicio variable, habitualmente en la infancia o adolescencia, y evolución progresiva. En el presente caso, el paciente fue inicialmente diagnosticado de enfermedad de Pompe infantil tardía, sobre la base de una determinación enzimática en gota seca realizada en Marruecos, sin confirmación genética ni exploraciones complementarias estructurales o histopatológicas. La administración durante dos años de alfa-glucosidasa recombinante sin una clara correlación clínico-bioquímica ilustró un enfoque diagnóstico parcial que, si bien comprensible en contextos de limitada disponibilidad tecnológica, puede conducir a diagnósticos erróneos con implicaciones terapéuticas, económicas y pronósticas considerables.

A su llegada a nuestro centro, el paciente presentaba un fenotipo clásico de debilidad proximal de cinturas, escápula alada, marcha en puntillas por retracción aquilea, sin afectación ocular ni facial, y una función cognitiva y sensitiva preservadas. La reevaluación clínica integral, incluyendo una nueva determinación de alfa-glucosidasa en gota seca con valores normales y una espectrometría de masas en tándem sin hallazgos patológicos, permitió cuestionar el diagnóstico inicial. En ausencia de datos metabólicos o enzimáticos concluyentes, y ante un patrón muscular radiológico compatible con miopatía de cinturas (Fig. 1), se decidió realizar biopsia muscular. El hallazgo de una pérdida aislada de gamma-sarcoglicano en el estudio inmunohistoquímico, con preservación del resto de sarcolemmas (Fig. 2), permitió dirigir el estudio genético hacia el gen SGCG, confirmándose

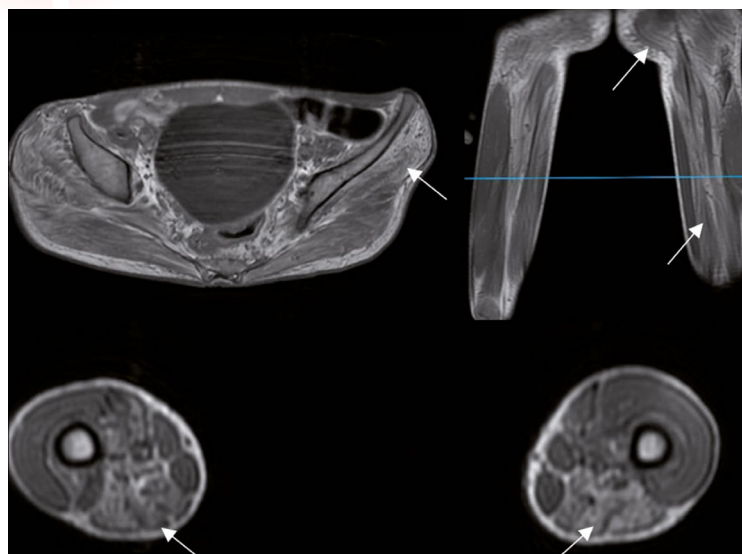


Figura 1. Resonancia magnética muscular. Atrofia con infiltración grasa de la musculatura glútea menor y media (imagen superior izquierda, *flecha*), así como de aductores y obturadores de forma bilateral en plano coronal (imagen superior derecha señalándose con una *línea azul* altura en la que se representa corte axial correspondiente, *flechas*) y axial (imágenes inferiores, *flechas*).

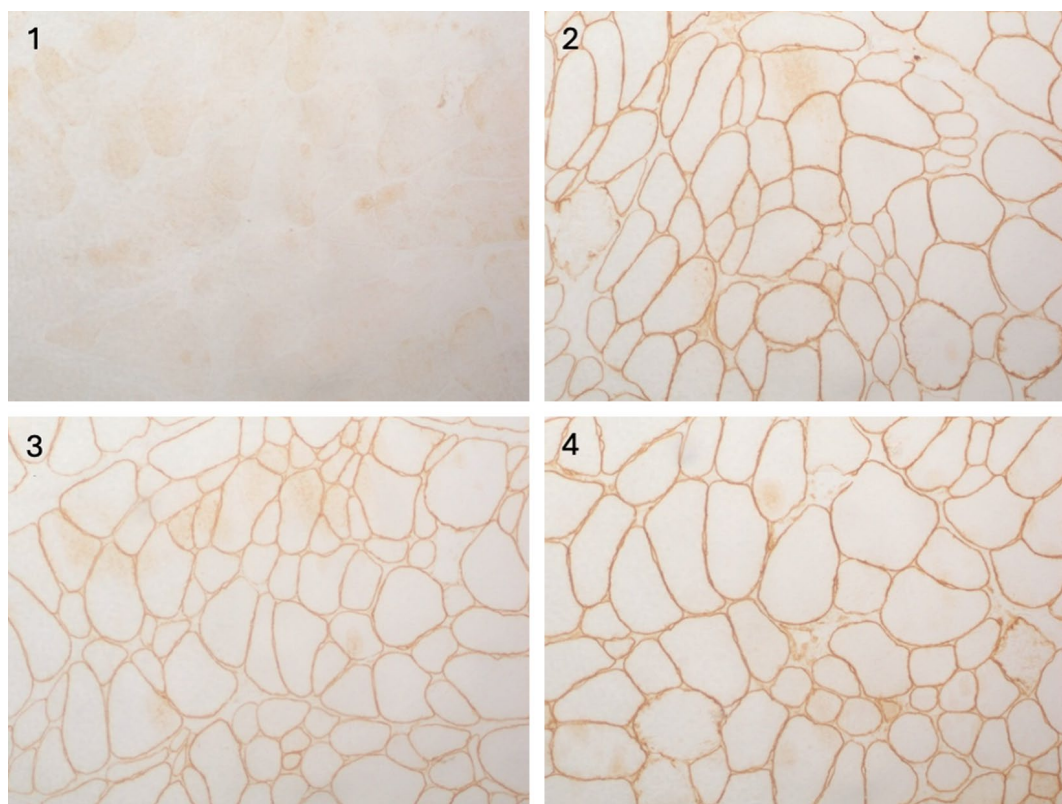


Figura 2. Biopsia muscular. Muestras de inmunohistoquímica evidenciando pérdida de gamma-sarcoglicano (imagen 1) con preservación del resto de sarcolemmas, véase sarcoglicanos A, B y D (imágenes 2-4, respectivamente).

una mutación truncante previamente descrita como patogénica en homocigosis (c.525del, p.Phe175fs), lo que estableció el diagnóstico de una distrofia muscular de cinturas tipo R5, o gammasarcoglicanopatía.

Este subtipo específico, incluido en la nueva clasificación de LGMD autosómicas recesivas como LGMD R5 (SGCG-relacionada), se asocia a un inicio precoz, afectación axial y pélvica marcada, y evolución a pérdida de la marcha en la adolescencia, siendo más frecuente en poblaciones con alta tasa de consanguinidad, como el norte de África, de donde procede el paciente y siendo la presencia de consanguinidad una característica a su vez de nuestro caso⁽¹⁻³⁾. La mutación identificada ha sido previamente descrita en bases de datos clínicas como ClinVar y se asocia a un fenotipo clásico, aunque con expresión variable incluso entre miembros de la misma familia.

Este caso refleja la importancia de integrar de forma ordenada la historia clínica, los hallazgos semiológicos, los datos funcionales y estructurales, y la biología molecular en el abordaje de las miopatías hereditarias. La disponibilidad de paneles de secuenciación dirigida ha mejorado notablemente el rendimiento diagnóstico, aunque en muchas ocasiones sigue siendo la biopsia muscular, particularmente con técnicas de inmunohistoquímica e inmunofluorescencia, la herramienta clave para orientar la interpretación genética y evitar errores diagnósticos^(4,5).

La relectura crítica de diagnósticos previos debe formar parte del proceso clínico, especialmente en pacientes con enfermedades neuromusculares que consultan con exploraciones parciales o

informes fragmentarios. En este caso, la revisión permitió evitar la continuación de un tratamiento innecesario, establecer el diagnóstico molecular definitivo y proporcionar consejo genético estructurado a la familia. Este tipo de casos destaca el valor del trabajo multidisciplinar en unidades especializadas, donde la colaboración entre neurología, anatomía patológica, genética y rehabilitación resulta esencial para alcanzar diagnósticos precisos y diseñar estrategias terapéuticas individualizadas.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se obtuvo consentimiento informado por escrito por parte de los familiares del paciente (menor de edad) para la publicación de los detalles de su caso médico y las imágenes que lo acompañan.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores no tienen ningún conflicto de interés que declarar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bushby K, Norwood F, Straub V. The limb-girdle muscular dystrophies--diagnostic strategies. *Biochim Biophys Acta*. 2007; 1772(2): 238-42.
2. Nigro V, Savarese M. Genetic basis of limb-girdle muscular dystrophies: the 2014 update. *Acta Myol*. 2014; 33(1): 1-12.
3. Sandonà D, Betto R. Sarcoglycanopathies: molecular pathogenesis and therapeutic prospects. *Expert Rev Mol Med*. 2009; 11: e28.
4. Fanin M, Angelini C. Protein and genetic diagnosis of limb girdle muscular dystrophy type 2A: The yield and the pitfalls. *Muscle Nerve*. 2015; 52(2): 163-73.
5. Eymard B, Lévy N. Diagnostic strategy in limb-girdle muscular dystrophies. *Ann Neurol*. 2012; 168(12): 919-26.

Encefalitis anti-IgLON5: un desafío diagnóstico

2

Hayar El Mouhajir Mohamed,
Gonzalo Torres Sánchez, Silvia Rodrigo Herrero

RESUMEN

La enfermedad anti-IgLON5 es un trastorno neurológico raro con características autoinmunes y neurodegenerativas, descrito por primera vez en 2014. Se asocia con la presencia de autoanticuerpos contra la proteína IgLON5 y presenta síntomas característicos como trastornos del sueño, alteraciones motoras y neuropsiquiátricas. La afectación bulbar progresiva y la rigidez pueden hacer sospechar en una demencia de evolución variable.

Se presenta el caso de una mujer de 74 años con antecedentes de hipertensión arterial y alergias farmacológicas, quien inició su cuadro con otalgia izquierda y diagnóstico de otitis media aguda. Posteriormente, desarrolló parestias, inestabilidad en la marcha y rigidez progresiva, lo que llevó a su ingreso hospitalario. Durante la evaluación, se detectaron paresia facial izquierda, ptosis palpebral, disfagia, tetraparesia flácida y mioclonías reflejas en miembros inferiores, junto con las pruebas neurofisiológicas el cuadro fue compatible con un síndrome de stiff person. En autopsia se describe una taupatía neurodegenerativa autoin-

mune compatible con enfermedad anti-IgLON5.

A pesar del manejo médico, la paciente tuvo una evolución tórpida con deterioro neurológico progresivo, falleciendo cinco días después del ingreso. Este caso resalta la variabilidad clínica de la enfermedad anti-IgLON5 y su posible asociación con otras taupatías. El diagnóstico requiere la combinación de datos clínicos, hallazgos neurofisiológicos y confirmación de autoanticuerpos en LCR. Si bien la enfermedad suele progresar en meses o años, este caso tuvo un desenlace acelerado, lo que subraya la importancia de un diagnóstico temprano y un enfoque terapéutico oportuno.

PALABRAS CLAVE

Anti-IgLON5, taupatía, disfunción bulbar, granos argirófilos.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad anti-IgLON5 es una patología neurológica poco frecuente caracterizada por la presencia de autoanticuerpos contra la proteína IgLON5. Descrita por primera vez en 2014, esta enfermedad se sitúa en la

intersección entre los trastornos neurodegenerativos y autoinmunes, con una presentación clínica característica. Los pacientes suelen manifestar rigidez, disfunción bulbar progresiva, alteraciones en la marcha y síntomas cognitivos que pueden evolucionar hacia una demencia progresiva⁽¹⁾. Presentamos el caso de una paciente con enfermedad IgLON5 con una variante atípica.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Anamnesis

Mujer de 74 años como antecedentes destaca HTA, sindactilia y alergia a cefuroxima y amoxicilina.

Presenta 10 días antes del ingreso otalgia izquierda diagnosticándose de otitis media aguda e iniciando tratamiento con claritromicina. En los días siguientes desarrolla sensación de acorchamiento en falanges distales de manos y pies y ligera inestabilidad en la marcha. Progresando rápidamente a un cuadro de rigidez generalizada, con espasmos de los dedos de los pies y de las manos procediendo a su ingreso.

Se interroga a la paciente sobre síntomas constitucionales refiere haber perdido unos 5 kg de peso en los dos últimos años con alteración del ritmo intestinal, pero refiere haber sido estudiada de forma privada, con EDA y colonoscopia incluida, descartándose patología orgánica digestiva.

Exploración neurológica

Buen nivel de conciencia. Disartria. MOE conservada, ptosis palpebral izquierda, no alteraciones campimétricas. Discreto borramiento de surco nasogeniano izquierdo. Disfagia a líquidos. Hipertonía en las cuatro extremi-

dades, sobre todo en MMII. Desviación en extensión de los dedos de las manos y en abducción los dedos de los pies. Presentas mioclonías reflejas en MMII. ROTS hipoactivos de forma generalizada. RCP flexoras. No refiere alteraciones sensitivas.

Otoscopia: retracción timpánica bilateral con perforación central del tímpano derecho, sin claros signos infecciosos agudo a nivel izquierdo.

Pruebas complementarias

- Analítica sanguínea: los valores del hemograma, coagulación y bioquímica fueron normales, incluyendo glucemia, el perfil lipídico, hepático, renal, orina y vitaminas, excepto ligera elevación de PCR y ferritina compatible con el proceso inflamatorio descrito en la autopsia posteriormente.
- En proteinograma destaca hipoproteïnemia y perfil electroforético compatible con trastorno inflamatorio.
- Cultivos en sangre y orina negativos.
- Se analizaron marcadores tumorales con negatividad para alfa-fetoproteína, antígeno carcinoembrionario, CA 125, CA 15,3, CA 72, destaca cromogranina A elevada (545,2) y Cyfra 21,1 (4,96).
- Análisis de LCR: la citobioquímica mostró 7 células, 3.000 hematíes, proteínas y glucosa en rango. No se realizaron serologías.
- TC de cráneo: no se identifican signos de isquemia aguda establecida, lesiones ocupantes de espacio ni colecciones hemorrágicas intra o extraaxiales. Discreta atrofia cortical con sistema ventricular de tamaño y morfología normales.
- Estudio de autoinmunidad en suero: negatividad para Ac antinucleares

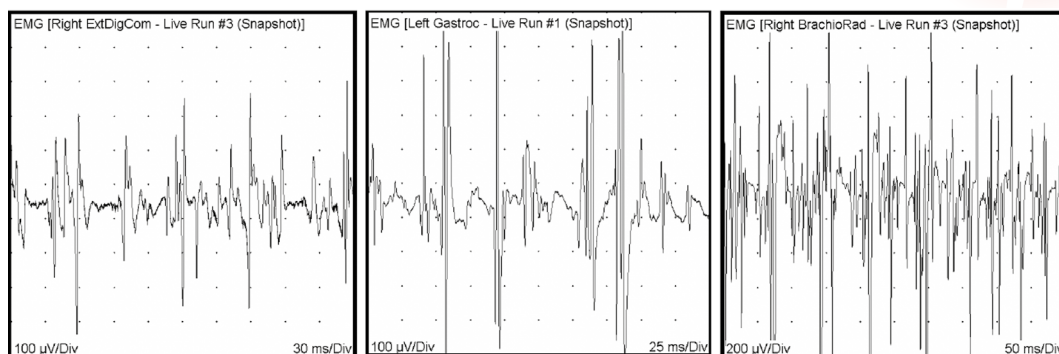


Figura 1. EMG de barrido libre de EElI y ESD, que muestra un patrón contráctil mantenido de forma difusa y parcheada.

(ANA), anti-cardiolipina, anti-beta-2-glicoproteína, anti-citoplasma de neutrófilos (c-ANCA), Ac anti-citoplasma de neutrófilos (p-ANCA), Ac anti-transglutaminasa, Ac anti GAD65, Ac anti-receptores del calcio, Ac anti-receptores del potasio. También presentó negatividad para anticuerpos anti-neuronales.

- Vídeo-EEG en condiciones basales. Actividad bioeléctrica cerebral de base caracterizada por ritmo posterior a 7-8 Hz, simétrico y reactivo a la apertura ocular. Ritmo beta en regiones anteriores. Presencia de frecuencias theta difusas superimpuestas sobre la actividad de base. No se observan anomalías epileptiformes.
- Estudio neurofisiológico: a través de EMG de barrido libre de EElI y ESD, que muestra un patrón contráctil mantenido de forma difusa y parcheada, de poca expresividad y duración en estos momentos. Incapacidad para la relajación total y en muchas ocasiones en presentación de salvas intermitentes que alternan con periodos continuos. Además,

hay discreta actividad inflamatoria (fibrilaciones y descargas repetitivas). Hallazgos y características sugerentes de posible síndrome de persona rígida/actividad muscular continua. (Fig. 1).

- Autopsia: descartó patología infecciosa o encefalitis, pero reveló una marcada patología neurodegenerativa con depósito de proteína tau en amígdala, regiones límbicas, hipotálamo y tronco encefálico. Se identificó una taupatía primaria tipo enfermedad de granos argirófilos (AGD) en estadio I en amígdala y corteza entorrinal, y una taupatía neurodegenerativa autoinmune compatible con enfermedad anti-IgLON5 en núcleos del tronco del encéfalo (Fig. 2). También se observaron infiltrados linfocitarios T CD8-positivos en el tronco encefálico, médula espinal cervical, cerebelo, hipotálamo, sistema límbico y ganglios basales, apoyando el componente inmuno-mediado de la patología.
- Causa de la muerte: parada cardio-respiratoria secundaria a fallo cardíaco según indica la autopsia.

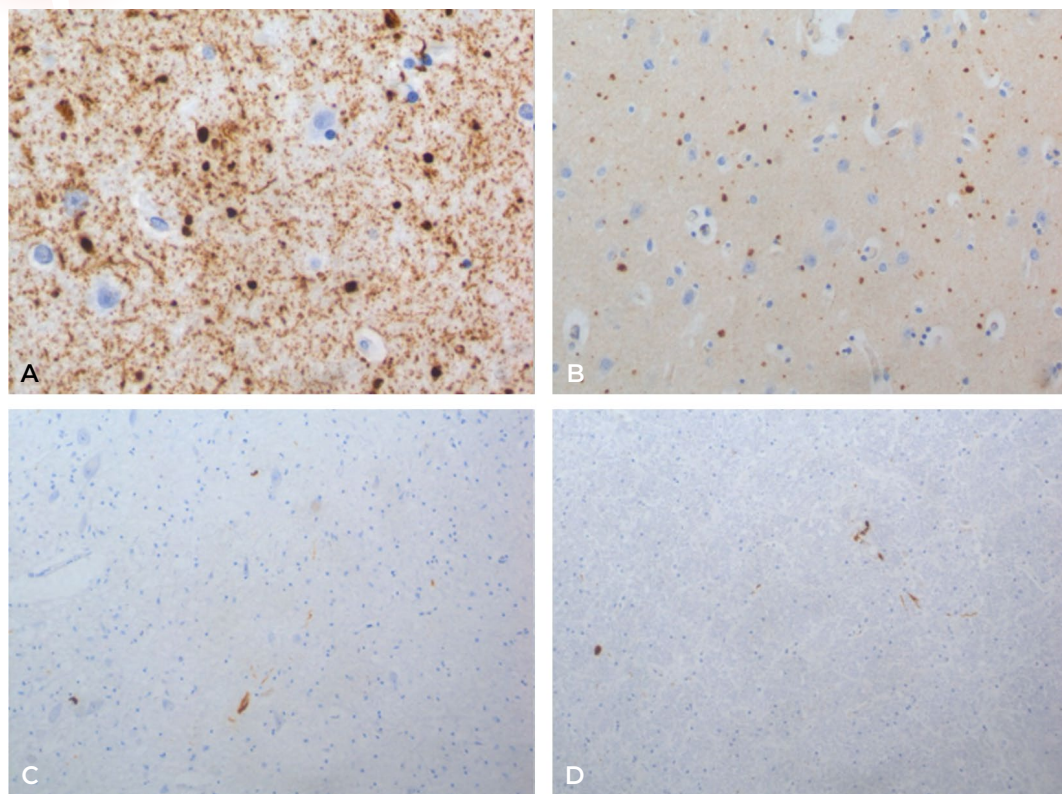


Figura 2. Imágenes anatomopatológicas compatibles con taupatía primaria tipo enfermedad de granos argirófilos (AGD) en estadio 1 en amígdala (A y B), y taupatía neurodegenerativa autoinmune compatible con enfermedad anti-IgLON5 en protuberancia y bulbo (C y D, respectivamente).

Tratamiento y evolución

Inicialmente, durante el ingreso, se administró aciclovir ante la sospecha de encefalitis aséptica. No se inició tratamiento con corticoides ni inmunoglobulinas debido a la ausencia de resultados en el LCR en ese momento. Posteriormente, la paciente presentó una evolución tórpida, con empeoramiento progresivo de los síntomas durante la hospitalización, que incluyeron disminución del nivel de conciencia, aparición de tetraparesia, arreflexia, disfagia y ptosis palpebral, culminando con su

fallecimiento cinco días después del ingreso, por parada cardiorrespiratoria secundaria a fallo cardíaco.

DISCUSIÓN

La enfermedad anti-IgLON5 es una patología autoinmune rara, caracterizada por la presencia de anticuerpos contra la proteína IgLON5. Se ha descrito predominantemente en personas de edad avanzada, como en nuestra paciente y, a diferencia de otras enfermedades autoinmunes, no muestra una predisposición clara por género⁽¹⁾.

La presentación típica de la enfermedad incluye trastornos del sueño, disfunción bulbar e inestabilidad en la marcha. Sin embargo, en la literatura se han descrito múltiples formas de manifestación, como síndromes neuropsiquiátricos, disautonomía, síndromes cerebelosos, polineuropatías e incluso cuadros con características similares a una gripe⁽²⁾.

En nuestro caso, la presentación fue poco habitual y se manifestó como un síndrome de *stiff person* (o síndrome de la persona rígida). Esta condición se caracteriza por episodios de rigidez y espasmos musculares, además de una sensibilidad aumentada al ruido, el tacto y los sobresaltos. No obstante, en esta paciente la hipersensibilidad a estímulos sonoros y táctiles no era muy marcada. Además, presentaba mioclonías, lo que añadía complejidad a su cuadro clínico.

Desde el punto de vista temporal, hasta en un 76% de los pacientes la enfermedad tiene un curso crónico, con una evolución superior a cuatro semanas, mientras que en aproximadamente un 28% se han descrito formas subagudas o agudas, con una progresión más rápida como es el caso de nuestra paciente⁽²⁾.

En estudios recientes, la enfermedad anti-IgLON5 se ha vinculado con diversas taupatías, tanto de tipo 3R como 4R, incluyendo la parálisis supranuclear progresiva (PSP), que a menudo se solapa con la enfermedad en el momento del diagnóstico. En este caso particular, existía una asociación con una taupatía primaria del tipo enfermedad de granos argirófilos, lo que refuerza la hipótesis de un componente neurodegenerativo en la

fisiopatología de la enfermedad anti-IgLON5⁽¹⁾.

El diagnóstico se basa en la combinación de criterios clínicos y la detección de anticuerpos anti-IgLON5 en líquido cefalorraquídeo o plasma. Sin embargo, en nuestra paciente no fue posible la realización de estas pruebas. Otras herramientas diagnósticas incluyen estudios de neuroimagen, en los cuales se han descrito signos de inflamación y atrofia en resonancia magnética nuclear (RMN)⁽¹⁾. En nuestro caso, la paciente presentaba atrofia cerebral generalizada evidenciada en la tomografía computarizada, pero no pudo completar la RMN debido a la rápida evolución de su enfermedad. A pesar de ello, la combinación de la clínica característica y el estudio anatomopatológico permitió establecer un diagnóstico compatible con enfermedad anti-IgLON5⁽³⁾.

La enfermedad anti-IgLON5 presenta una tasa de mortalidad elevada en comparación con otras encefalitis autoinmunes. Las principales causas de fallecimiento incluyen alteraciones respiratorias, neumonías aspirativas y complicaciones cardíacas. En el caso de nuestra paciente, la evolución fatal se debió a una complicación cardíaca según lo descrito en la autopsia, lo cual coincide con lo descrito en la literatura⁽⁴⁾.

El pronóstico de la enfermedad es generalmente desfavorable. No obstante, se ha observado que aquellos pacientes con presentaciones atípicas pueden responder mejor a la inmunoterapia en comparación con aquellos que presentan síntomas bulbares o trastornos del sueño, donde la respuesta suele ser limitada⁽²⁾.

CONCLUSIÓN

Con este caso clínico se pretende describir la enfermedad anti-IgLON5, una entidad clínica compleja con una presentación variable y una evolución habitualmente desfavorable. La identificación temprana de los síntomas, junto con el diagnóstico inmunológico y el abordaje terapéutico oportuno, podrían mejorar la calidad de vida de los pacientes y, en algunos casos, modificar el curso de la enfermedad.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la familia de la paciente por otorgarnos su consentimiento, lo que hizo posible el aprendizaje y la divulgación científica de este caso, así como al Dr. Rivas, del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Virgen del Rocío, por la cesión de las imágenes.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Los familiares presentaron su consentimiento manera escrita autorizando la publicación de este caso.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores no tienen ningún conflicto de interés que declarar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gelpi E, Höftberger R, Kovacs GG, Seiler S, Ricken G, Strobel T, et al. Neuropathological spectrum of anti-IgLON5 disease and stages of brainstem tau pathology: updated neuropathological research criteria of the disease-related tauopathy. *Acta Neuropathol.* 2024; 148(1): 53-69.
2. Zhang YZH, Ni Y, Gao YN, Shen DD, He L, Yin D, et al. Anti-IgLON5 disease: a novel topic beyond neuroimmunology. *Neural Regen Res.* 2023; 18(5): 1017-22.
3. Gelpi E, Höftberger R, Graus F, Ling H, Holton JL, Dawson T, et al. Neuropathological criteria of anti-IgLON5-related tauopathy. *Acta Neuropathol.* 2016; 132(4): 531-43.
4. Erro ME, Gelpi E, Domínguez R, Serrano M, Villar LM, Hoftberger R, et al. Anti-IgLON5 disease: a new case without neuropathologic evidence of brainstem tauopathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020; 7(2): e651.

Solapamiento inmunomediado: deterioro cognitivo por anti-NMDAR y hallazgos compatibles con RIS. A propósito de un caso

Coral Conde Velasco, Elena Guijarro Albaladejo,
Joaquín Arzalluz Luque

RESUMEN

Presentamos el caso de un varón de 50 años que ingresó por deterioro cognitivo rápidamente progresivo con alteraciones conductuales leves. El estudio paraclínico reveló una encefalitis autoinmune anti-NMDAR definitiva según criterios de Graus. De forma incidental, la resonancia magnética y el estudio del LCR mostraron hallazgos compatibles con enfermedad desmielinizante multifocal, clínicamente silente, con bandas oligoclonales (BOC) positivas. Se inició tratamiento inmunomodulador con corticoides e inmunoglobulinas con buena evolución clínica, seguido de rituximab como terapia mantenida. Este caso ilustra un solapamiento entre encefalitis autoinmune y una enfermedad desmielinizante, y plantea una reflexión sobre la elección terapéutica cuando ambas comparten diana inmunológica.

PALABRAS CLAVE

Encefalitis anti-NMDAR, deterioro cognitivo rápidamente progresivo, síndrome radiológicamente aislado, rituximab.

INTRODUCCIÓN

La encefalitis anti-NMDAR es una encefalitis autoinmune mediada por anticuerpos dirigidos específicamente contra la subunidad GluN1 del receptor de glutamato tipo NMDA, siendo una de las causas más frecuentes de encefalitis autoinmune en adultos jóvenes. Suele asociarse a manifestaciones psiquiátricas, crisis epilépticas, discinesias y disautonomía, siendo más frecuente en mujeres jóvenes con teratoma ovárico. Sin embargo, existen formas no paraneoplásicas y con fenotipo predominantemente cognitivo que se reconocen cada vez con más frecuencia, especialmente en varones.

El diagnóstico se basa en los criterios propuestos por Graus et al, que combinan clínica sugestiva, neuroimagen, LCR inflamatorio y detección de anticuerpos anti-NMDAR, siendo su presencia en LCR más específica que en suero.

Por otro lado, el hallazgo incidental de lesiones desmielinizantes en RM craneal en pacientes sin clínica compatible puede corresponderse con un síndrome radiológicamente aislado (RIS). Este se asocia a un riesgo varia-

ble de conversión a esclerosis múltiple, especialmente si existe captación de gadolinio, localización infratentorial y BOC positivas en LCR.

El solapamiento de encefalitis anti-NMDAR con otras enfermedades neuroinmunológicas, incluyendo EM, NMO o MOGAD, se ha descrito en casos aislados y pequeñas series, lo que plantea interrogantes sobre una posible susceptibilidad inmunogenética común o mecanismos patogénicos compartidos. En este contexto, agentes como rituximab pueden ofrecer un abordaje terapéutico integral.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Anamnesis

Varón de 50 años, fumador e hipertenso, independiente para actividades de la vida diaria. Acude a Urgencias por un cuadro de deterioro cognitivo progresivo de tres meses de evolución, caracterizado por olvidos frecuentes (no recordar conversaciones, confundir días, errores al hacer la compra o repetir tareas) así como desorientación en tiempo y espacio. Asocia dificultad para seguir conversaciones, insomnio, inquietud, ansiedad y conductas desinhibidas puntuales. No clínica psicótica, crisis epilépticas, alteración de la marcha ni disautonomía.

Exploración física

Alerta, atento, desorientación temporoespacial. Apatía y escasa iniciativa verbal. Obedece órdenes simples y complejas. Pruebas neuropsicológicas: MMSE 21-23/30, MOCA 12/30, FAB 14/18, TMA-93: límite inferior de la normalidad; predomina afectación ejecutiva con déficit de memoria inmediata y diferida.

Escritura con contenido desinhibido. Pupilas normales sin alteración de pares craneales. No déficit sensitivo-motor ni en coordinación. RCP flexor bilateral, REM normales y simétricos. Conducta manipulativa, junto con discinesias oromandibulares y postura distónica focal ocasionales de alguna extremidad. Marcha normal.

Pruebas complementarias

- *Analítica sanguínea*: hemograma, coagulación y bioquímica normales. VSG 2 mm/h. Autoinmunidad: Ac anti-NMDAR positivos en suero (1/100), resto negativo. Serologías: VIH, VHB, VHC, *Treponema pallidum*, IgG *Toxoplasma* e IgG rubeola negativos. IgG positiva para VVZ, parotiditis y sarampión. Quantiferón negativo.
- *LCR*: pleocitosis mononuclear moderada 23, con proteínas y glucosa normales. Microbiología negativa. BOC positivas. Índice kappa 78,83. Ac anti-NMDAR positivos en LCR (1/10). Resto de antineuronales negativos. Proteína 14-3-3 y biomarcadores de EA negativos. Citología con linfocitosis. Citometría de flujo negativa.
- *RM craneal y cervical con y sin contraste* (Fig. 1): múltiples lesiones hiperintensas en T2 localizadas en sustancia blanca subcortical, periventricular, cuerpo calloso e infratentoriales, algunas con captación en anillo incompleto. Lesión en pedúnculo cerebeloso derecho con captación sugerente de actividad aguda. Hiperintensidad sutil de ambos hipocampos. Médula sin lesiones. Hallazgos compatibles con enfermedad desmielinizante en distintos estadios evolutivos.

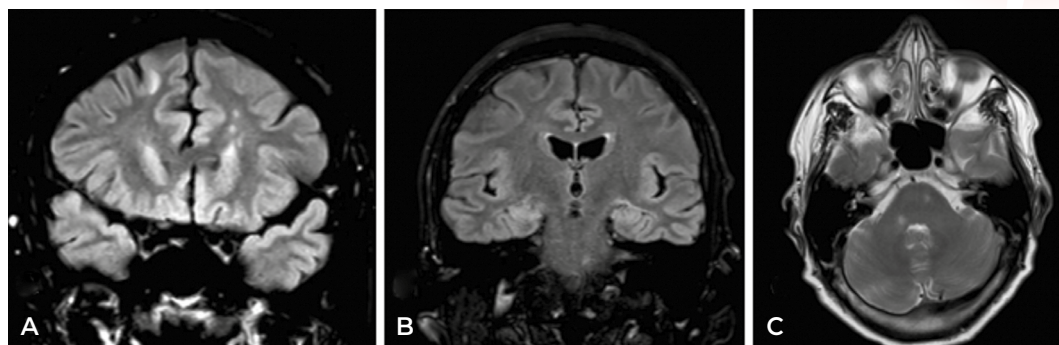


Figura 1. RM craneal SC y CC. A y B) Secuencias FLAIR que objetivan respectivamente lesión yuxtacortical frontal derecha e hiperintensidades sutiles de ambos hipocampos. C) Secuencia T2 que muestra dos focos infratentoriales; en pedúnculo cerebeloso derecho y hemiprotuberancia izquierda.



Figura 2. EEG en privación de sueño con montaje de derivación referencial (monopolar) que muestra escasa actividad epileptiforme (puntas, ondas agudas y complejos punta-onda) de baja expresividad y sin clara focalidad, siendo algo más definida en la región temporo-occipital izquierda (electrodos T3, T5 y O1).

- *EEG basal y en privación de sueño* (Fig. 2): escasa actividad epileptiforme en región temporo-occipital izquierda (T3-T5-O1).
- *TAC body con contraste y ecografía testicular*: sin evidencia de neoplasia.

Diagnóstico

- Encefalitis autoinmune anti-NMDAR definitiva según criterios de Graus.
- Hallazgos de enfermedad desmielinizante multifocal clínicamente silente, con BOC positivas: RIS de alto riesgo.

Tratamiento y evolución

Se inicia tratamiento IV con metilprednisolona 1 g e inmunoglobulinas ajustadas a peso durante 5 días. Evolución clínica favorable, con mejoría cualitativa de atención, conexión y rendimiento funcional. Persiste desorientación temporal y alteración leve en tests neuropsicológicos. Dado el perfil inflamatorio persistente y el contexto inmunomediado doble, se comienza rituximab 1.000 mg IV como inmunomodulador mantenido, con segunda dosis a los 15 días. Tres meses después, el paciente se encuentra funcionalmente independiente, sin recaídas. Mejoría subjetiva y objetiva de su rendimiento cognitivo, con persistencia de leves déficits amnésicos. MMSE 28/30.

DISCUSIÓN

La encefalitis anti-NMDAR puede presentarse de forma atípica, especialmente en varones, con fenotipos donde predominan alteraciones mnésicas, trastornos del sueño, síntomas afectivos o cambios conductuales sutiles. La disfunción límbica constituye la base neuroanatómica de estas manifestaciones; en nuestro caso se identificaron hiperintensidades sutiles en ambos hipocampos. La ausencia de manifestaciones psiquiátricas floridas o crisis epilépticas en fases precoces puede retrasar el diagnóstico si no se considera en el contexto de un deterioro cognitivo rápidamente progresivo.

El solapamiento entre encefalitis anti-NMDAR y enfermedades desmielinizantes se ha descrito principalmente con NMO y MOGAD, más raramente con EM. En una revisión reciente (Xu *et al.* 2021)⁽³⁾, se recopilaron 28 casos de encefalitis anti-NMDAR con solapamiento:

13 con MOGAD, 10 con NMO y 5 con EM. En estos últimos, el diagnóstico de enfermedad desmielinizante podía preceder o seguir al de encefalitis, sin un patrón temporal uniforme. En cuanto al tratamiento, se documenta el uso de esteroides, inmunoglobulinas y rituximab, con buena respuesta en la mayoría de los casos. Estos datos, aunque limitados, respaldan la existencia de una posible relación inmunopatogénica entre ambas entidades.

Entre las hipótesis fisiopatológicas propuestas se incluyen la activación paralela de linfocitos B, la expresión compartida de antígenos diana en zonas vulnerables del sistema nervioso central o una predisposición genética común. Procesos inflamatorios o infecciosos podrían actuar como desencadenantes, generando un fenotipo mixto que desafía las clasificaciones convencionales, como en nuestro caso.

En nuestro paciente, el diagnóstico se sustentó en criterios clínicos, LCR inflamatorio y detección de anticuerpos anti-NMDAR. La presencia simultánea de lesiones desmielinizantes en RM, algunas con captación de contraste y positividad de BOC confirmó el diagnóstico de RIS. Según estudios prospectivos, hasta un 45% de pacientes con RIS desarrollan EM clínica en los primeros cinco años, siendo la presencia de BOC un factor de riesgo independiente.

Desde el punto de vista terapéutico, rituximab se ha utilizado con eficacia tanto en encefalitis anti-NMDAR (especialmente en formas refractarias o mantenidas) como en EM agresiva o con contraindicación a otros inmunomoduladores, aunque su indica-

ción en esta última se considera uso compasivo fuera de ficha técnica. En nuestro paciente, su elección se fundamentó en la necesidad de consolidar la respuesta inmunitaria tras la fase aguda y reducir el riesgo de recaídas. Estudios recientes han mostrado que el tratamiento con rituximab se asocia a una mejor evolución funcional y una menor tasa de recurrencias en encefalitis anti-NMDAR, lo que respalda su uso en escenarios clínicos complejos como el descrito.

Este caso ejemplifica la complejidad diagnóstica que puede plantear un deterioro cognitivo rápidamente progresivo en el adulto joven, especialmente cuando constituye la forma de inicio de una encefalitis anti-NMDAR sin sintomatología psiquiátrica llamativa. La identificación de hallazgos radiológicos y humorales compatibles con un RIS obliga a considerar un doble proceso inmunomediado que, si bien infrecuente, puede compartir mecanismos fisiopatológicos y responder a una estrategia terapéutica inmunosupresora común. La evolución favorable del paciente tras el abordaje dirigido refuerza la utilidad de un enfoque amplio ante presentaciones neurológicas inusuales.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se obtuvo el consentimiento informado del paciente para la publicación del caso e imágenes.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores no tienen ningún conflicto de interés que declarar.

BIBLIOGRAFÍA

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. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2009; 72(9): 800-5.
3. Xu Y, Ma H, Liu Y, et al. Overlap of anti-NMDAR encephalitis with demyelinating diseases: review and case report. *Front Neurol*. 2021; 12: 656686.
4. Lebrun-Frenay C, Kantarci O, Siva A, Sormani MP, Pelletier D, Okuda DT; 10-year RISC study group on behalf of SFSEP, OFSEP. Radiologically isolated syndrome: 10-year risk estimate of a clinical event. *Ann Neurol*. 2020; 88(2): 407-17.
5. Levin N, Abramsky O, Lossos A. The value of rituximab in refractory anti-NMDAR encephalitis. *Eur J Neurol*. 2015; 22(6): e60-1.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva en paciente con enfermedad inflamatoria crónica tratada con risankizumab, a propósito de un caso



Ana Sánchez Gómez, Fernando Francisco Ortega
Ortega, Joaquín Arzalluz Luque

RESUMEN

Se presenta el caso de una mujer de 77 años con antecedentes de hipertensión, diabetes tipo 2, enfermedad pulmonar intersticial difusa compatible con neumonía organizativa criptogénica, síndrome de Sjögren y enfermedad de Crohn en tratamiento con risankizumab bimensual y corticoterapia a dosis bajas. Demandó atención médica por aparición de alteraciones del lenguaje y conducta, además de afectación de la marcha de escasos 15 días de evolución.

En la exploración durante el ingreso, presentó alteraciones de la conciencia, afasia global y déficit motor grave. Las pruebas diagnósticas incluyeron analítica sanguínea normal, autoinmunidad negativa, serologías positivas para citomegalovirus y Epstein-Barr, y PCR en líquido cefalorraquídeo (LCR) que detectó 174.472 copias/mL del virus JC. La neuroimagen mostró lesiones compatibles con leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

A pesar de la suspensión del risankizumab, la paciente evolucionó rápidamente hacia la dependencia total y falleció 40 días después del ingreso.

La LMP es una enfermedad desmielinizante rara y grave causada por la reactivación del virus JC en pacientes con inmunosupresión avanzada. El uso de inmunomoduladores como el risankizumab puede aumentar el riesgo de desarrollar LMP. El diagnóstico precoz y la suspensión inmediata del inmunosupresor son fundamentales, aunque en muchos casos, como este, la progresión de la enfermedad es inevitable.

Este caso destaca la necesidad de una mayor vigilancia y estudios que evalúen la incidencia de LMP asociada al uso de nuevos fármacos inmunomoduladores en enfermedades inflamatorias crónicas. Además, subraya la falta de terapias eficaces para combatir la sintomatología provocada por el virus JC en pacientes inmunodeprimidos, lo que representa un área crítica para la investigación médica futura.

PALABRAS CLAVE

Leucoencefalopatía múltiple progresiva, virus JC, risankizumab.

INTRODUCCIÓN

La leucoencefalopatía multifocal progresiva es una encefalopatía des-

mielinizante subaguda y potencialmente mortal, inducida por la reactivación del virus JC en individuos inmunodeprimidos.

Su presentación clínica incluye deterioro cognitivo, afasia, alteraciones motoras y pérdida de coordinación, con afectación predominante de la sustancia blanca cerebral.

El diagnóstico se confirma mediante la detección del ADN viral en el líquido cefalorraquídeo y a través de resonancia magnética, que revela lesiones hipointensas en T1 e hiperintensas en T2/FLAIR sin realce tras contraste

INFORME DEL CASO/PRESENTACIÓN DEL CASO

Anamnesis

Se presenta el caso de una mujer de 77 años con antecedentes de hipertensión, diabetes tipo 2, enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) compatible con neumonía organizativa criptogénica (NOC), síndrome de Sjögren y enfermedad de Crohn de un año de evolución en tratamiento con risankizumab bimensual y corticoterapia a dosis bajas. Consultó por alteraciones del lenguaje, conducta, agresividad y marcha de aparición progresiva a lo largo de 15 días.

Exploración física

Durante la hospitalización, presentó fluctuaciones en el nivel de conciencia, afasia global desde el inicio, y reflejo nauseoso abolido. Al inicio presentó una debilidad motora leve en el miembro superior derecho, que progresa hacia una tetraplejía. La sensibilidad no pudo evaluarse por el mutismo, y perdió progresivamente la capacidad para deam-

bular hasta volverse completamente dependiente.

Pruebas complementarias

Las pruebas diagnósticas realizadas estuvieron orientadas a descartar diferentes causas de deterioro rápidamente progresivo:

- Analítica sanguínea: normal, incluyendo hemograma, bioquímica, función tiroidea, perfil lipídico, marcadores tumorales y niveles vitamínicos. Autoinmunidad negativa. Las serologías mostraron IgG positiva para citomegalovirus y Epstein-Barr, y negativa para VHS 1 y 2 y VIH. PCR normal.
- Líquido cefalorraquídeo: no se identificaron microorganismos en tinción de Gram ni en cultivos, tampoco BAAR. Autoinmunidad negativa. La citometría de flujo descartó linfoma B y alteraciones en células T. La PCR en tiempo real detectó 174,472 copias/mL del virus John Cunningham; el virus BK fue negativo.
- TACs simples craneales: se objetivó lesión hipodensa que va experimentando discreto aumento del tamaño, llegando a afectar sustancia blanca profunda frontal izquierda y a cápsula externa del mismo lado.
- Eco *doppler* de troncos supraaórticos: ligera ateromatosis carotídea, sin objetivarse estenosis significativas.
- TAC de tórax y abdomen: sin datos de lesión neoplásica.
- RMN cráneo-cervical sin contraste: se observa en secuencias T2/FLAIR hiperintensidad en área frontoparietal izquierda que afecta también a cápsula externa ipsilateral, hallazgos que describen como compatibles

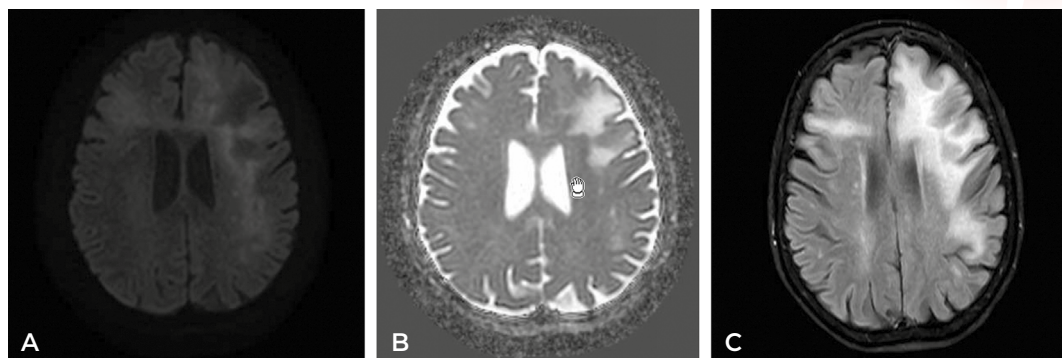


Figura 1. RMN craneal secuencia difusión donde se observa hiposeñal en s1000 (A) e hiperintensidad en ADC (B) en región de sustancia blanca frontoparietal izquierda. En secuencia FLAIR con gadolinio (C) se observa lesión que no realza tras administración de contraste.

con lesión isquémica de evolución aguda/subaguda.

- RMN cráneo-cervical con contraste y perfusión: se observa una extensa afectación difusa de la sustancia blanca en ambos hemisferios, predominando en el hemisferio cerebral izquierdo con amplia afectación periventricular y subcortical en regiones frontotemporoparietales. Hay lesiones peritriales bilaterales y afectación en la sustancia blanca a lo largo de los haces corticoespinales izquierdos, además de involucrar la rodilla del cuerpo calloso. Las lesiones muestran hiperintensidad en T2/FLAIR sin realce significativo tras contraste y sin focos de restricción en la difusión. El estudio de perfusión revela valores de CBV entre 0,7 y 1,7, sin poder descartar actividad neoangiogénica leve (Fig. 1).

Diagnóstico

Deterioro rápidamente progresivo, trastorno conductual y alteración de la marcha, en el contexto de una leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Tratamiento y evolución

Durante el ingreso, la paciente fue atendida por Fisioterapia, Foniatría y Endocrinología y Nutrición, recomendándole inicialmente dieta para disfagia, que evolucionó a nutrición enteral por sonda nasogástrica ante el empeoramiento de la deglución. Dada la progresión del cuadro y el pronóstico infausto, junto con el adecuado entorno sociofamiliar, se coordinó el alta con cuidados paliativos domiciliarios. La paciente falleció 40 días después, según informó la unidad de hospitalización domiciliaria.

DISCUSIÓN

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una enfermedad cerebral desmielinizante severa causada por el poliomavirus humano JC. Esta infección lítica de las células gliales se presenta en pacientes con inmunodepresión avanzada. Las principales condiciones predisponentes incluyen la inmunosupresión por VIH, enfermedades hematológicas malignas, trasplantes, patologías inflamatorias cró-

nicas, el síndrome de reconstitución inflamatoria del sistema inmunológico (SIRS) y, como en el caso aquí descrito, el uso de medicamentos inmunomoduladores como los anticuerpos monoclonales^(1,2).

El uso de anticuerpos monoclonales, como el natalizumab, conlleva un riesgo incrementado de desarrollar leucoencefalopatía multifocal progresiva. Este riesgo varía en función de factores como la presencia de anticuerpos anti-virus JC, la duración del tratamiento y el historial de inmunosupresión previa. El fármaco inmunomodulador usado en este caso es el risankizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa bloqueando la subunidad p19 de la interleucina 23. Está aprobado para el tratamiento de enfermedades inflamatorias como la psoriasis en placas y la enfermedad de Crohn activa⁽⁴⁾.

En cuanto a la sintomatología, la LMP puede manifestarse con una amplia gama de síntomas neurológicos debido al daño en la sustancia blanca cerebral. Entre ellos, se encuentran alteraciones motoras, problemas de sensibilidad, hemianopsia, disfunción cognitiva, afasia, pérdida de coordinación y deambulación, así como crisis epilépticas. A pesar de su predilección por la sustancia blanca, las lesiones cercanas a la corteza explican estos síntomas corticales, observándose entre el 20% y el 44% de los pacientes⁽³⁾. Los nervios ópticos y la médula espinal suelen mantenerse indemnes⁽¹⁾.

En el caso clínico analizado, la paciente desarrolló de forma rápida un deterioro neurológico marcado, con pérdida progresiva del lenguaje, capacidad motora y autonomía funcional, síntomas clásicos de la patología revisada

en este caso. En apenas 3 meses, pasó de ser completamente independiente a depender totalmente de otros para las actividades básicas, hasta su fallecimiento.

Desde el punto de vista diagnóstico, la neuroimagen desempeña un papel fundamental. Las lesiones típicas de LMP en la TAC cerebral se presentan como áreas hipodensas o moteadas en la sustancia blanca, mientras que en la RMN aparecen hiperintensas en T2 e hipointensas en T1, sin seguir la distribución de territorios vasculares⁽¹⁾. Las zonas más comúnmente afectadas son la sustancia blanca subcortical de los lóbulos frontales, parietales y occipitales, el cuerpo caloso y los pedúnculos cerebelosos⁽²⁾. También puede observarse afectación de sustancia gris, como en los ganglios basales o el tálamo. Las lesiones clásicas de LMP no suelen presentar edema, efecto de masa ni realce con contraste^(1,2).

Centrándonos en nuestro caso, se describen en neuroimagen lesiones de características típicas de LMP como las anteriormente descritas, observándose área extensa hipointensa en T1 en regiones frontotemporoparietales e hiperintensidad de esta en T2/FLAIR.

El diagnóstico definitivo se obtiene mediante la detección de ADN viral del virus JC por técnicas moleculares como la PCR en LCR, o bien por biopsia cerebral con análisis histológico. En este caso, no se realizó biopsia, dado que la PCR en tiempo real del LCR reveló 174.472 copias/mL del virus JC, lo cual fue considerado diagnóstico de LMP⁽¹⁾.

El enfoque terapéutico principal actual se basa en la restauración de la respuesta inmune adaptativa del huésped. En pacientes con VIH, esto se logra

mediante terapia antirretroviral combinada. En pacientes seronegativos, el primer paso es la retirada de fármacos inmunosupresores para permitir al sistema inmune controlar la infección^(1,2). Sin embargo, en el caso aquí presentado, la suspensión de risankizumab no detuvo la progresión de la enfermedad.

Hasta la fecha, no existe un tratamiento antiviral específico eficaz contra el virus JC. Se han probado medicamentos antivirales en estudios retrospectivos con resultados variables. Recientemente se ha propuesto el uso de mirtazapina, que bloquea el receptor 5-HT_{2a}, por el cual el virus JC penetra en las células, no habiendo evidencia que respalde su uso sistemático.

La evolución de la LMP es habitualmente letal. Aun así, ciertos factores se asocian a mejor pronóstico: recuentos elevados de linfocitos T CD4⁺, realce por contraste en la neuroimagen (indicativo de cierta respuesta inmune) y mejoría clínica progresiva. La carga viral del virus JC en el LCR se correlaciona inversamente con la supervivencia⁽³⁾.

En una revisión de 57 casos de LMP inducida por rituximab, un anticuerpo monoclonal similar en cuanto a su perfil inmunosupresor, se observó que el 90% de los pacientes falleció. El intervalo medio entre la última dosis de rituximab y el diagnóstico fue de 5,5 meses, y el tiempo medio desde el diagnóstico hasta el fallecimiento fue de 2 meses⁽⁴⁾. Comparativamente, en este caso clínico, la paciente había recibido risankizumab, y el diagnóstico de LMP se produjo a los 6 meses desde la última dosis, falleciendo 1,5 meses después, lo que sugiere una evolución clínica similar.

Este caso clínico subraya una complicación grave pero infrecuente del uso

de inmunomoduladores como el risankizumab. Aunque su perfil de seguridad general es favorable, el riesgo de LMP, aunque bajo, debe considerarse especialmente en pacientes con múltiples factores de riesgo inmunológicos y clínicos. El diagnóstico precoz y la suspensión inmediata del inmunosupresor son las medidas más importantes, aunque en muchos casos, como este, la progresión de la enfermedad es inevitable.

Finalmente, este caso destaca la necesidad de una mayor vigilancia y estudios que evalúen la verdadera incidencia de LMP asociada al uso de nuevos fármacos inmunomoduladores en enfermedades inflamatorias crónicas como la enfermedad de Crohn. También pone en relieve la falta de terapias antivirales eficaces para el virus JC, una estrategia alternativa a estas terapias en pacientes inmunodeprimidos podría ser la implementación de programas de vacunación previos al inicio de la terapia inmunosupresora, lo que representa un área crítica para la investigación médica futura.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se ha obtenido el consentimiento informado de la paciente para la publicación del caso.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses que declarar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tan CS, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol.* 2010; 9(4): 425-37. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70040-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70040-5).

2. Zhai S, Brew BJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy. En: Zivadinov R, editor. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 152. Amsterdam: Elsevier; 2018. p. 123-37.
3. Cortese I, Reich DS, Nath A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and the spectrum of JC virus-related disease. *Nat Rev Neurol*. 2021; 17(1): 37-51. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-00427-y>. PMID: 33219338.
4. Feagan BG, Sandborn WJ, D'Haens G, Panés J, Kaser A, Ferrante M, et al. Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2017; 389(10080): 1699-709. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30570-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30570-6).

Ictus embólico recurrente como presentación atípica de metástasis cardíaca oculta

Lucía García Granados, Carlota Villar Rodríguez,
Francisco Javier Gómez Fernández



RESUMEN

Presentamos el caso de una mujer de 42 años con antecedente de carcinoma escamoso de cérvix, en remisión completa tras tratamiento oncológico. Consultó por un cuadro deficitario neurológico compatible con ictus isquémico, tratado con tratamiento repermeabilizador urgente. Durante el estudio etiológico de ictus en paciente joven se identificaron lesiones viscerales sugestivas de metástasis, así como múltiples trombosis toracoabdominales. Dos días después del alta sufrió un segundo evento isquémico agudo de localización vertebrobasilar. El hallazgo de dos masas móviles en el ventrículo izquierdo, la extracción de trombos blanquecinos y la identificación de células escamosas en el análisis histopatológico del trombo permitieron establecer el diagnóstico de ictus embólicos recurrentes secundarios a tromboembolismo tumoral por metástasis cardíacas de carcinoma de cérvix. Este mecanismo embolígeno resulta extremadamente infrecuente según la literatura revisada, y hasta la fecha no se han descrito casos que cuenten con confirmación histológica. Este caso

plantea un reto diagnóstico y terapéutico significativo, y destaca la necesidad de considerar causas tumorales inusuales en ictus criptogénicos en pacientes oncológicos, especialmente en caso de fenómenos embólicos recurrentes⁽¹⁾.

PALABRAS CLAVE

Cáncer, ictus isquémico, embolismo tumoral.

INTRODUCCIÓN

Hasta un tercio de los ictus isquémicos son clasificados como ictus embólicos de origen indeterminado (ESUS) al no presentar un mecanismo establecido tras una evaluación diagnóstica estándar⁽²⁾. Entre los pacientes con ESUS, la presencia de cáncer activo, especialmente en fases metastásicas, se asocia a una mayor frecuencia de embolismos múltiples y peor pronóstico funcional. El ictus asociado a cáncer puede ocurrir por distintos mecanismos, entre los que se encuentran la hipercoagulabilidad paraneoplásica, la invasión vascular o la embolización directa desde masas intracardíacas⁽³⁾. En el caso del cáncer de cérvix, la afectación metastásica cardíaca constituye una manifestación

anecdótica y escasamente documentada en la literatura, principalmente a través de estudios post mortem. Hasta la fecha, no se ha descrito ningún caso de ictus isquémico secundario a embolia tumoral confirmada histológicamente por carcinoma escamoso de cérvix con metástasis intracardíaca izquierda⁽⁴⁾.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Anamnesis:

Mujer de 42 años con antecedentes personales de migraña con aura sensitiva y carcinoma de células escamosas infiltrante de cérvix G2 estadio IIIC1r de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia. Virus del papiloma humano 16 positivo. Tratado mediante quimio-radioterapia y braquiterapia, finalizado un año antes con respuesta completa (confirmada con biopsia cervical y resonancia magnética pélvica). Acudió a Urgencias por un cuadro de instauración brusca consistente en dificultad para la emisión del lenguaje y asimetría facial, procediéndose a activación de Código Ictus.

Exploración física

- Tensión arterial 162/87 mmHg, frecuencia cardíaca 111 lpm. Glucemia 80 mg/dL.
- *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) 5 a expensas de afasia moderada de predominio motor, con lenguaje espontáneo hipofluente y bloqueos, alteración de la nominación y repetición con preservación parcial de la comprensión. No pérdida de fuerza en miembros, alteraciones sensitivas, pérdida de campo visual u otros signos focales neurológicos.

Pruebas complementarias

- Tomografía multimodal (TC) urgente: ASPECTS 10. Oclusión de la arteria cerebral media (ACM) izquierda a nivel de la rama M1 distal.
- Ecografía *doppler* de troncos supraaórticos y ecografía *doppler* con burbujas: ambas sin hallazgos patológicos.
- Analítica: como únicas alteraciones a destacar, elevación de dímeros D (3.573 ng/mL), velocidad de sedimentación globular (122 mm/h) y proteína C reactiva (118 mg/L).
- TC toracoabdominopélvica: signos de diseminación metastásica visceral, infartos esplénico y renal, y trombosis venosa pulmonar.

Diagnóstico

Ictus isquémico hemisférico izquierdo por oclusión de ACM-M1, de perfil embólico y origen indeterminado, en probable contexto de estado pro-trombótico tumoral.

Tratamiento y evolución

Ante la ausencia de contraindicaciones se decidió fibrinólisis con tenecteplasa y trombectomía mecánica, con recanalización TICI (*Trombolysis in Cerebral Infarction*) 2b. La paciente evolucionó favorablemente desde el punto de vista neurológico, siendo dada de alta con cita preferente en Oncología. Dos días después, la paciente volvió a acudir a Urgencias por un episodio brusco de disminución del nivel de conciencia tras un golpe de tos, con necesidad de intubación orotraqueal. La neuroimagen urgente mostró un trombo acabalgado en el inicio de ambas arterias cerebrales posteriores. Se realizó trombectomía mecánica,

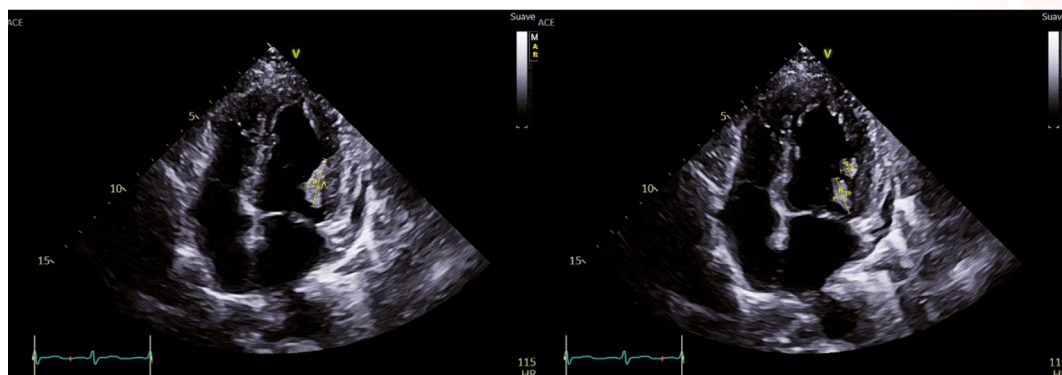


Figura 1. Ecocardiografía transtorácica (ventana apical cuatro cámaras) con imagen de dos masas móviles, adyacentes, de ecogenicidad “blanda”, adheridas a las cuerdas del músculo papilar anterolateral del ventrículo izquierdo.

obteniéndose un trombo blanquecino atípico, con mejoría clínica posterior a expensas de disartria leve residual. La ecocardiografía transtorácica evidenció dos masas móviles, hipoeogénicas, adheridas al músculo papilar anterolateral, como se puede observar en la figura 1. Ante la ausencia de hallazgos clínicos compatibles con endocarditis, el contexto de diseminación metastásica y la falta de anomalías estructurales en la pared ventricular que justificaran la formación de trombos, se planteó como primera posibilidad su origen metastásico. Dado el aspecto atípico del trombo extraído, se remitió la muestra a Anatomía Patológica. El estudio mostró la presencia de células neoplásicas escamosas, compatible con tromboémbolo tumoral, como se muestra en la figura 2. A pesar de una evolución neurológica favorable, durante su estancia en la planta de hospitalización de Oncología la paciente desarrolló una obstrucción intestinal complicada, que condujo finalmente al fallecimiento.

DISCUSIÓN/CONCLUSIÓN

El ictus isquémico en pacientes con cáncer activo representa un reto clínico y diagnóstico relevante. Una proporción considerable de estos eventos se clasifican como ESUS al no lograrse identificar un mecanismo etiológico específico. No obstante, la presencia de lesiones isquémicas en múltiples territorios vasculares, recurrencias precoces o elevación de marcadores séricos inflamatorios o de hipercoagulabilidad, como el dímero D o la proteína C reactiva, deberían hacer sospechar una etiología neoplásica subyacente⁽²⁾.

Diversos mecanismos fisiopatológicos pueden explicar los eventos cerebrovasculares en pacientes con enfermedad neoplásica activa: hipercoagulabilidad asociada a la malignidad, endocarditis trombótica no bacteriana, vasculitis paraneoplásica y, en menor frecuencia, embolia tumoral directa⁽³⁾. Este último mecanismo ha sido probablemente subestimado debido a la dificultad diagnóstica. Sin embargo, Atsushi Yamashita *et al.*, en un estudio

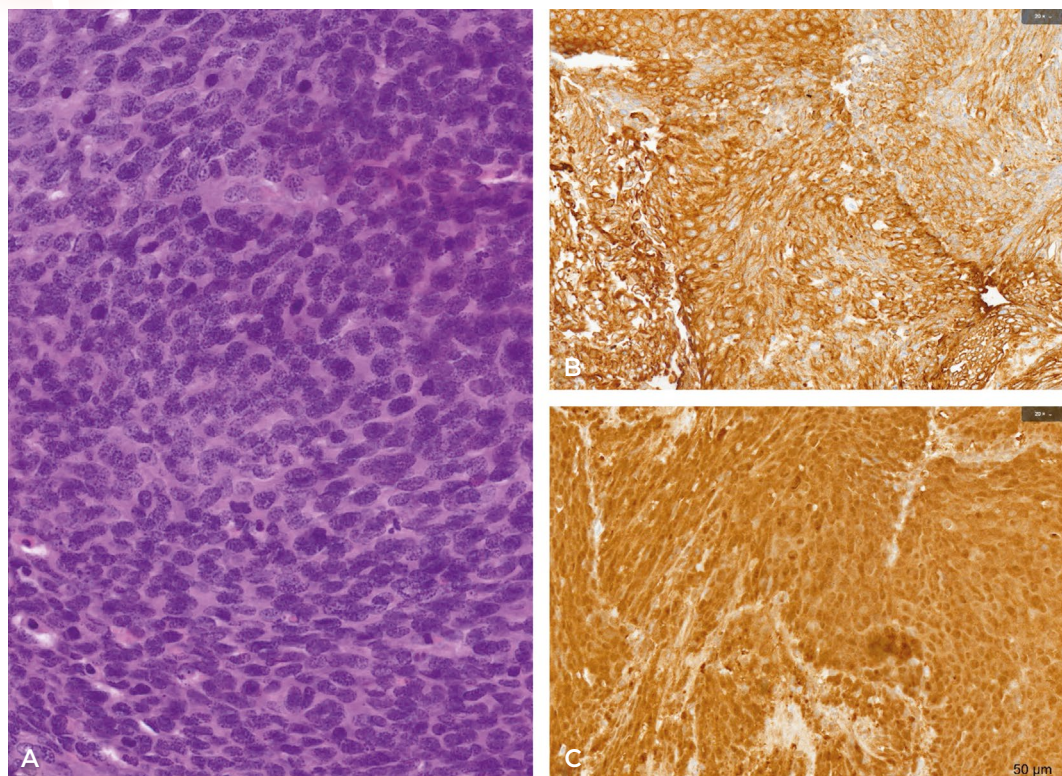


Figura 2. Tromboémbolo de carcinoma de células escamosas. A) Tinción con hematoxilina-eosina, donde se observa infiltración tumoral en el interior del émbolo. B) Estudio inmunohistoquímico con positividad para citoqueratinas. C) Positividad para p16, marcador habitual en tumores asociados a VPH.

prospectivo publicado recientemente, describieron diferencias morfológicas y celulares en los trombos intracraneales extraídos endovascularmente de pacientes con cáncer activo en comparación con aquellos sin enfermedad oncológica. En concreto, observaron una mayor fracción plaquetaria y menor contenido eritrocitario en los coágulos, lo que apoya la existencia de un perfil embólico distintivo en esta población⁽⁵⁾.

En cuanto a las metástasis cardíacas, su prevalencia global en pacientes con cáncer es baja y suele estar ligada a estadios avanzados. El compromiso

cardíaco por carcinoma de cérvix es extraordinariamente infrecuente y, cuando ocurre, suele localizarse en el pericardio o miocardio. Simek *et al.* analizaron una cohorte de 202 pacientes con cáncer de cuello uterino y observaron metástasis cardíacas en únicamente el 1,5% de los casos, subrayando la rareza de esta localización⁽⁴⁾.

El presente caso clínico, con ictus recurrente multiterritorial en un corto intervalo de tiempo, extracción de trombos de aspecto blanquecino y confirmación histopatológica de embolia tumoral por carcinoma escamoso cervical,

aporta una evidencia clínica novedosa. A diferencia de lo descrito previamente, donde los mecanismos embólicos en pacientes con cáncer suelen atribuirse a estados de hipercoagulabilidad o fenómenos paraneoplásicos^[3], este caso confirma, mediante análisis anatomopatológico, una embolia tumoral activa de origen intracardiaco izquierdo. Esto respalda la hipótesis de que algunos ictus criptogénicos en pacientes oncológicos puedan ser la primera manifestación de una diseminación tumoral oculta⁽¹⁾.

Como conclusión, el presente caso subraya la necesidad de considerar mecanismos fisiopatogénicos inusuales en pacientes oncológicos con ictus, tales como la embolia maligna. El análisis histopatológico del émbolo y la discusión interdisciplinaria con otras especialidades, como Oncología, podrían favorecer un abordaje más personalizado en estos pacientes, quienes, tal y como refleja la literatura, presentan características clínicas específicas que permiten diferenciarlos de otros casos de ESUS.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito del paciente para la

publicación de su caso y las imágenes acompañantes.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores no tienen ningún conflicto de interés que declarar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dardiotis E, Aloizou AM, Markoula S, Sioakas V, Tsarouhas K, Tzanakakis G, et al. Cancer-associated stroke: Pathophysiology, detection and management (Review). *Int J Oncol*. 2019; 54: 779-96.
2. Navi BB, Kasner SE, Elkind MSV, Cushman M, Bang OY, DeAngelis LM. Cancer and embolic stroke of undetermined source. *Stroke*. 2021; 52(3): 1121-30.
3. Navi BB, Sherman CP, Genova R, Mathias R, Lansdale KN, LeMoss NM, et al. Mechanisms of ischemic stroke in patients with cancer: a prospective study. *Ann Neurol*. 2021; 90(6): 967-75.
4. Simek IM, Sturdza A, Knoth J, Spannbauer A, Bergler-Klein J, Vögele-Kadletz M, et al. Cardiac metastasis in uterine cervical cancer. *Strahlenther Onkol*. 2024; 201: 71-81.
5. Yamashita A, Gi T, Sato Y. Histological differences among thrombi in thrombotic diseases. *Curr Opin Hematol*. 2025; 32(3): 146-56.

Vulnerabilidad oculta: hemorragia cerebral como ventana a una mutación de significado incierto COL4A2



Tania Garrido Hernández, Beatriz Vélez Gómez,
Antonio Arjona Padillo

RESUMEN

Las leucoencefalopatías vasculares hereditarias asociadas a mutaciones en los genes COL4A1 y COL4A2 constituyen un espectro emergente de enfermedades monogénicas que afectan preferentemente a la microvasculatura cerebral. Aunque las variantes en COL4A2 son menos prevalentes, pueden asociarse a fenotipos neurológicos significativos. Presentamos el caso de un varón de 58 años, con tabaquismo activo como único factor de riesgo vascular, con hemorragia intraparenquimatosa lobar parietal izquierda, miopía magna, y antecedentes familiares de ictus precoz y consanguinidad. La neuroimagen reveló múltiples hallazgos compatibles con enfermedad de pequeño vaso (EPV): hematoma lobar, quistes porencefálicos, infartos lacunares crónicos, microhemorragias cerebrales y leucoencefalopatía periventricular (Fazekas II). La evolución clínica fue favorable, con progresiva recuperación funcional. Ante edad atípica para angiopatía amiloide y ausencia de factores de riesgo vascular relevantes, se realizó estudio genético, identificándose una variante heterocigota c.4712C>T

p.(Ala1571Val) en el gen COL4A2, clasificada de significado incierto pero compatible con el fenotipo clínico-radiológico. La identificación de estas variantes tiene implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas relevantes para el paciente y sus familias. Este caso subraya la necesidad de integrar el estudio genético en el abordaje de ictus hemorrágicos atípicos, refuerza el papel del diagnóstico molecular en la práctica de la neurología vascular y la valoración especializada de las mutaciones de significado incierto en función del contexto clínico.

PALABRAS CLAVE

Leucoencefalopatía hereditaria, enfermedad de pequeño vaso, ictus genético, angiopatía cerebral hereditaria.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades monogénicas del colágeno tipo IV, en especial aquellas relacionadas con los genes COL4A1 y COL4A2, se han consolidado como causas relevantes de EPV, particularmente en formas hemorrágicas no hipertensivas ni amiloides^(1,2). Estas mutaciones

comprometen la estructura del colágeno tipo IV, componente esencial de las membranas basales, alterando la integridad vascular y predisponiendo a eventos hemorrágicos cerebrales^(3,4). Si bien COL4A1 ha sido más ampliamente estudiado, la implicación clínica de COL4A2 es cada vez más reconocida, asociándose con hemorragias lobares, porencefalia, microhemorragias y leucoencefalopatía, en ausencia de factores de riesgo vasculares clásicos^(1,2). En algunos casos asociados a COL4A1 se han descrito manifestaciones oftalmológicas, renales o musculares. Aunque estas no se han documentado de forma consistente en COL4A2, la presencia de miopía en nuestro paciente podría representar una posible ampliación del espectro fenotípico vinculado a este gen, como se ha planteado en casos aislados recientes^(1,4). Presentamos un caso ilustrativo de hemorragia cerebral espontánea en un adulto portador de una variante heterocigota en COL4A2, clasificada como variante de significado incierto y destacando la necesidad de considerar etiologías genéticas en el abordaje de hemorragias cerebrales atípicas.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Anamnesis

Varón de 58 años, con antecedentes personales de miopía magna desde la infancia (grado de discapacidad del 33%) y tabaquismo activo. Antecedentes familiares de consanguinidad (padre y suegro primos hermanos) y enfermedad cerebrovascular precoz (abuelo paterno fallecido por ictus antes de los 60 años y tío paterno con muerte súbita a edad similar). Consultó por un episo-

dio agudo de hemiparesia derecha y afasia, activándose código ictus.

Exploración física

A su llegada a urgencias: consciente pero desorientado, afasia sensitiva, hemianopsia homónima derecha, parálisis facial central derecha, hipoestesia y hemiparesia derechas (MSD 0/5, MID 2/5), con reflejo cutaneoplantar extensor. NIHSS inicial: 17. Cifras tensionales de 200/100 mmHg tratadas con labetalol intravenoso.

Pruebas complementarias

- RM cerebral inicial: hematoma intraparenquimatoso parietal izquierdo (56 × 36 mm), con edema vasogénico y desplazamiento de línea media. Secuencia HEMO con múltiples depósitos de hemosiderina bilaterales, con predominio en localizaciones lobares –principalmente parieto-occipitales y frontales–, compatible con microhemorragias crónicas corticales y subcorticales, infartos lacunares crónicos en tálamo e ínsula izquierdos, y leucoencefalopatía periventricular bilateral (grado Fazekas II), mostrado en la figura 1.
- RM de seguimiento (meses posteriores): reducción significativa del hematoma (32 × 18 × 16 mm), con transformación quística compatible con porencefalia y resolución del efecto de masa. Persistencia de microhemorragias y lesiones isquémicas crónicas, mostrado en la figura 2.
- Estudios bioquímicos y función renal: no mostraron alteraciones relevantes.
- Estudio genético (panel de ictus hereditarios): variante heteroci-

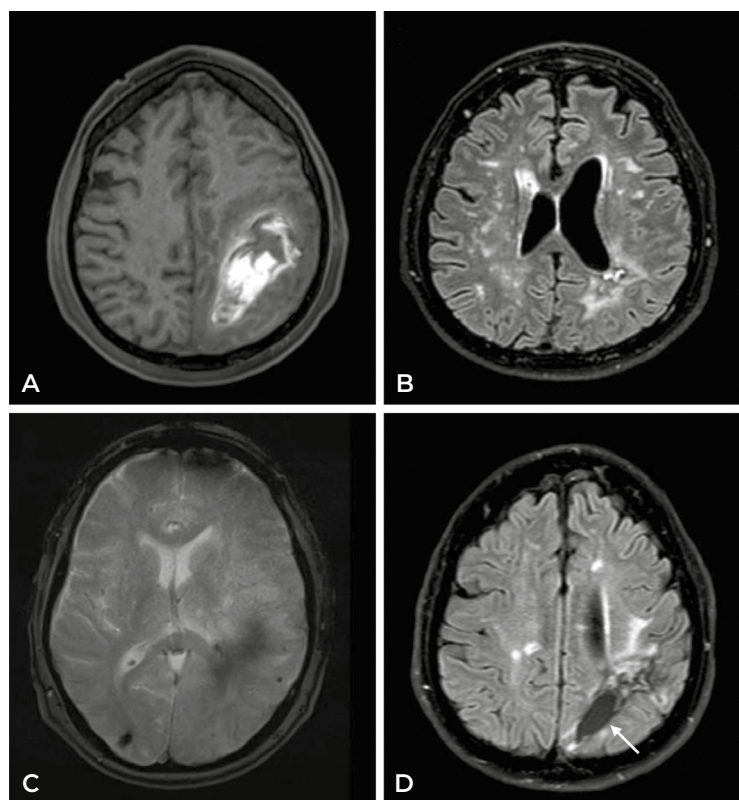


Figura 1. Resonancia magnética cerebral en fase aguda. A) Secuencia T1: hematoma intraparenquimatoso lobar parietal izquierdo (56×36 mm) con desplazamiento de línea media. B) Secuencia FLAIR: hiperintensidades periventriculares bilaterales compatibles con leucoencefalopatía vascular (Fazekas II). C) Secuencia HEMO/T2*: microhemorragias corticales y subcorticales (B y C: hallazgos indicativos de enfermedad cerebral de pequeño vaso). D) Secuencia FLAIR: hipointensidad focal sugestiva de porencefalia posthemorragia (flecha blanca).

gota c.4712C>T p.(Ala1571Val) en el gen COL4A2, de significado clínico incierto según criterios del *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG), en un contexto clínico-radiológico sugestivo de angiopatía cerebral hereditaria.

Diagnóstico

Ante la edad inusual para angiopatía amiloide y un patrón imagenológico no típico de hipertensión arterial, se valoraron tres posibles etiologías diferenciales:

a) Hipertensiva, se consideró como posibilidad dado que el paciente presentó una crisis hipertensiva al ingreso, con difícil control de la presión arterial. Sin embargo, no presen-

taba antecedentes previos de hipertensión ni otros factores de riesgo vascular clásicos de hemorragia.

b) Angiopatía amiloide cerebral (AAC) esporádica, se consideró ya que, según los criterios de Boston, el paciente cumple con tres de los principales hallazgos para esta patología: hemorragia intraparenquimatosa lobar, más de dos microhemorragias lobares en ambos hemisferios cerebrales, y leucoencefalopatía en las coronas radiatas y centros semioviales, compatible con un patrón “multispot” característico de la AAC. Estos hallazgos neuroimagenológicos son altamente sugestivos de la patología, lo que lleva a clasificarla como “pro-

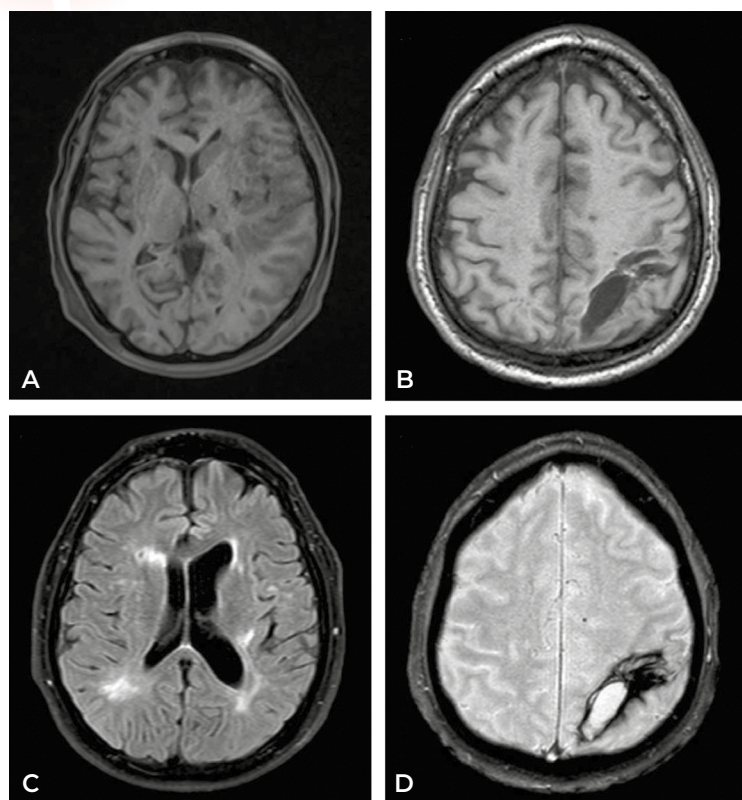


Figura 2. Resonancia magnética cerebral de seguimiento. A) Secuencia T1: infarto lacunar crónico en tálamo e ínsula izquierdos. B) Secuencia T1: cavidad quística hipointensa compatible con depósito residual de hemosiderina. C) Secuencia FLAIR: persistencia de leucoencefalopatía subcortical. D) Secuencia HEMO/T2*: sin evidencia de resangrado ni progresión de las microhemorragias cerebrales crónicas.

bable AAC". Sin embargo, la ausencia de confirmación histopatológica impide su diagnóstico definitivo.

- c) Enfermedad genética, se consideró debido a la ausencia de factores de riesgo vascular clásicos y el patrón de neuroimagen atípico. En particular, se sospechó de una angiopatía cerebral hereditaria asociada a mutaciones en los genes COL4A1 o COL4A2, dada la presentación clínica y radiológica con la presencia de los característicos quistes porencefálicos de estas enfermedades.

Se priorizó esta última por los hallazgos de imagen y la historia familiar. El estudio genético reveló la presencia en heterocigosis de la variante c.4712C>T

p.(Ala1571Val) en el gen COL4A2, clasificada como de significado clínico incierto (VUS, por sus siglas en inglés), según los criterios del ACMG⁽⁵⁾. Esta clasificación se fundamenta en varios criterios establecidos, entre ellos PM2, que reconoce su frecuencia extremadamente baja o ausente en bases de datos de población general sana, como gnomAD, lo que apoya su carácter no polimórfico; y PP3, basado en herramientas de predicción in silico que sugieren un efecto deletéreo, al tratarse de una variante missense que podría alterar la estructura del colágeno tipo IV, componente esencial de las membranas basales vasculares. En contra de este argumento de patogenicidad,

aunque es una mutación de penetrancia y expresividad variable, está el estudio de la hermana, de menor edad que el paciente, que mostró la misma variante en heterocigosis, sin hallazgos clínicos ni radiológicos. Adicionalmente, la fuerte concordancia entre el fenotipo clínico-radiológico y las manifestaciones descritas en la base de datos *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) asociadas a mutaciones en COL4A2 –incluyendo hemorragia lobar, microhemorragias, infartos lacunares y porencefalia– refuerza la sospecha de su relevancia patogénica en este contexto. En este sentido, este hallazgo genético ofrece una hipótesis etiológica coherente, con implicaciones diagnósticas, pronósticas y de consejo genético familiar relevantes.

Tratamiento y evolución

El manejo fue conservador, con control intensivo de la presión arterial. No se indicaron antiagregantes ni anticoagulantes. El paciente recibió rehabilitación intensiva. A los 4 meses presentó mejoría clínica significativa (NIHSS 2, mRS 1-2), y al año, recuperación funcional casi completa (NIHSS 0, mRS 0-1). El seguimiento clínico-radiológico confirmó la estabilidad de las lesiones y ausencia de nuevos eventos.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Este caso representa una manifestación adulta de leucoencefalopatía vascular asociada a una variante en el gen COL4A2, con un fenotipo hemorrágico predominante, caracterizado por hematoma lobar, microhemorragias múltiples, porencefalia e infartos crónicos por enfermedad de pequeño vaso, en ausencia de factores predisponentes

clásicos, lo cual sugiere un proceso subyacente de disfunción estructural de la membrana basal vascular, más allá de los mecanismos típicos hipertensivos o amiloides^(2,3). La identificación de la variante genética COL4A2, aunque clasificada de significado incierto, en un contexto clínico-radiológico compatible sustentan su posible patogenicidad, y respalda la creciente evidencia de que COL4A2, aunque menos frecuente que COL4A1, puede originar un espectro similar de angiopatía cerebral hereditaria con penetrancia incompleta y expresión fenotípica variable^(3,4). En este sentido, cabe destacar que no se dispone de los progenitores para realizar el estudio de segregación, por lo que se optó por estudiar a la hermana, como familiar de primer grado disponible, con las limitaciones inherentes a este enfoque. Además, la presencia de afectación oftalmológica no descrita previamente en variantes COL4A2 podría sugerir una ampliación del espectro fenotípico de esta entidad, tradicionalmente considerado más limitado que el asociado a COL4A1, y pone de relieve la necesidad de reevaluar el impacto clínico de variantes hasta ahora consideradas inciertas. Solo una valoración especializada en consultas de neurología puede permitir una reclasificación adecuada de mutaciones no reconocidas como patogénicas.

La coexistencia de múltiples signos de EPV en un paciente con antecedentes familiares compatibles y sin factores de riesgo clásicos, refuerza la sospecha de un trastorno genético subyacente^(1,2). Este caso pone de relieve la importancia de considerar etiologías genéticas en el abordaje de hemorragias cerebrales lobares atípicas, especialmente en

pacientes jóvenes o con antecedentes familiares sugestivos. La identificación de una mutación en COL4A2 no solo orienta el diagnóstico etiológico, sino que también tiene implicaciones directas en el seguimiento clínico, consejo genético y diseño de estrategias terapéuticas individualizadas según el perfil vascular del paciente. En particular, en individuos portadores de mutaciones en COL4A2 con antecedentes de ictus isquémicos, está contraindicada la terapia antiagregante o anticoagulante, dada la mayor susceptibilidad a eventos hemorrágicos cerebrales^(2,3).

AGRADECIMIENTOS

Agradecer a la Dra. Beatriz Vélez y al Dr. Antonio Arjona por su constante impulso a la investigación clínica y su apoyo en el estudio de casos complejos. Su compromiso con la formación especializada y el pensamiento crítico ha sido fundamental para el desarrollo de este trabajo.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito del representante legal del paciente, así como el consentimiento expreso de la hermana para la realización del estudio genético y la publicación de los hallazgos clínicos y de imagen, garantizando en todo momento la confidencialidad y el anonimato de los datos personales.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores no tienen ningún conflicto de interés que declarar.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Meuwissen ME, Halley DJ, Smit LS, Lequin MH, Cobben JM, de Coo R, et al. The expanding phenotype of COL4A1 and COL4A2 mutations: clinical data on 13 newly identified families and a review of the literature. *Genet Med*. 2015; 17(11): 843-53. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.210>
- 2 Guey S, Hervé D. Main features of COL4A1-COL4A2 related cerebral microangiopathies. *Cereb Circ Cogn Behav*. 2022; 3: 100140. <https://doi.org/10.1016/j.cccb.2022.100140>
- 3 McNeilly S, Thomson CR, Gonzalez-Trueba L, Sin YY, Granata A, Hamilton G, et al. Collagen IV deficiency causes hypertrophic remodeling and endothelium-dependent hyperpolarization in small vessel disease with intracerebral hemorrhage. *EBioMedicine*. 2024; 107: 105315. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105315>
- 4 Jeanne M, Gould DB. Genotype-phenotype correlations in pathology caused by collagen type IV alpha 1 and 2 mutations. *Matrix Biol*. 2017; 57: 29-44. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2016.10.003>
- 5 Cristofoli F, Daja M, Maltese PE, Guerri G, Tanzi B, Miotto R, et al. MAGI-ACMG: Algorithm for the Classification of Variants According to ACMG and ACGS Recommendations. *Genes (Basel)*. 2023; 14(8): 1600. <https://doi.org/10.3390/genes14081600>

Tetraplejia aguda reversible en un varón joven: el valor del potasio y la genética frente a un diagnóstico precipitado



7

Luis Manzano Hernández, Diego Villagrán Sancho,
Francisco Javier Gómez Fernández

RESUMEN

Varón de 27 años previamente sano que acudió a Urgencias por tetraparesia flácida aguda con afectación bulbar progresiva. En el contexto de antecedente de ejercicio extenuante reciente, ingesta elevada de carbohidratos y pese a valores de potasio severamente bajos en el momento de consultar, se consideró inicialmente un síndrome de Guillain-Barré y recibió inmunoglobulinas intravenosas sin mejoría inmediata. Sin embargo, la corrección de la hipopotasemia resultó en una recuperación clínica espectacular en apenas 24 horas. El estudio genético posterior dirigido por diagnóstico de sospecha confirmó una variante patogénica en el gen CACNA1S (p.Arg528His), compatible con parálisis periódica hipopotasémica tipo 1. Se discute el valor de reconocer este fenotipo atípico, los errores diagnósticos frecuentes en Urgencias y la importancia de conocer los antecedentes familiares.

PALABRAS CLAVE

Parálisis, hipopotasemia, canalopatías, Guillain-Barré.

INTRODUCCIÓN

La tetraparesia aguda como síndrome clínico constituye una emergencia neurológica que requiere una evaluación rápida y estructurada. Entre las causas agudas/subagudas potenciales se encuentran entidades traumáticas, isquémicas/hematomas medulares, inflamatorias como la mielitis transversa o el síndrome de Guillain-Barré (SGB), y con menor frecuencia las canalopatías. Teniendo en mente causas más larvadas como las tóxico-metabólicas. La parálisis periódica hipopotasémica (PPHK) es una canalopatía autosómica dominante infrecuente, relacionada con mutaciones en CACNA1S o SCN4A, que se manifiesta por episodios de debilidad muscular asociados a hipopotasemia severa⁽¹⁾. Su debut puede confundirse con polirradiculoneuropatías agudas, especialmente cuando la historia familiar es desconocida o negada. El diagnóstico precoz es esencial dado que la reposición adecuada de potasio puede revertir rápidamente el cuadro clínico y evitar intervenciones innecesarias⁽²⁾.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente varón de 27 años, sin antecedentes médicos relevantes, acudió a primera hora de la mañana a Urgencias imposibilitado en la marcha por debilidad en miembros inferiores en el momento de levantarse, habiéndose acostado asintomático. Como únicas actividades previas en la anamnesis, destacaba la realización de ejercicio intenso e ingesta rica en hidratos de carbono (paella y pizza). Negaba fiebre, síntomas respiratorios, infecciones recientes, vacunación o antecedentes neurológicos. A su llegada, se encontraba consciente, sin signos de dificultad respiratoria, pero con parálisis flácida progresiva de miembros inferiores y superiores. Presentó arreflexia generalizada, sin alteraciones sensitivas ni signos meníngeos. La marcha era imposible y el paciente refería sensación de pesadez progresiva hacia el cuello.

En la exploración inicial, destacaba una fuerza de 2/5 en los músculos flexores del cuello, abolición de reflejos de estiramiento muscular en las cuatro extremidades y voz nasal sin disartria. La sensibilidad superficial y profunda estaba conservada. No había signos autonómicos relevantes. Los pares craneales estaban preservados. Con leve dificultad para la inspiración profunda en decúbito.

Las pruebas iniciales revelaron hipopotasemia grave (1,1 mEq/L), CPK levemente elevada (342 U/L), y leucocitosis moderada (12.900/ μ L). La TC craneal fue normal. Se inició tratamiento empírico con inmunoglobulinas IV por sospecha de SGB. Sin embargo, la debilidad progresó hasta afectar la musculatura bulbar y cervical, con voz nasal, disfagia y retención urinaria. La gasometría



Figura 1. FRM T2. Protrusión discal posterocentral predominio izquierdo del disco intervertebral C6-C7 que impronta mínimamente el margen anterior del cordón medular que no muestra signos de mielopatía.

venosa mostraba bicarbonato bajo (HCO_3^- : 20,8 mmol/L), lo que se interpretó como reflejo de acidosis metabólica leve, probablemente secundaria a hipopotasemia y esfuerzo muscular. La RM cervical urgente descartó mielopatía compresiva (Fig. 1).

Se realizó punción lumbar con bioquímica anodina: glucosa 82 mg/dL, proteínas 32 mg/dL, sin pleocitosis. Se descartaron infecciones por virus del Nilo occidental (zona endémica),

herpesvirus, enterovirus y otras etiologías infecciosas. En Urgencias se inició reposición de potasio a un ritmo lento según protocolos de esta área. Dado el empeoramiento clínico el paciente recibió soporte vital avanzado con intubación orotraqueal y fue trasladado a UCI. Tras reposición intensiva de potasio, presentó una recuperación clínica completa en menos de 24 horas. Las cifras de potasio se normalizaron, y la CPK descendió progresivamente.

Durante el ingreso, un familiar reveló que un primo hermano de la madre había sido diagnosticado en la infancia de parálisis periódica hipopotasémica confirmada genéticamente.

Fue dado de alta con potasio oral, dieta hipoglucídica. En el seguimiento por Enfermedades Neuromusculares se valoró el estudio genético del paciente que identificó la mutación c.1583G>A (p.Arg528His) en CACNA1S, en heterocigosis, considerada patogénica. Las revisiones posteriores fueron normales. Se indicó estudio genético a familiares de primer grado y se brindó educación sobre medidas preventivas.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Este caso ejemplifica una presentación poco frecuente pero crítica de la PPHK, una canalopatía muscular autosómica dominante, un diagnóstico imposible de sospechar si no se conoce de la entidad o si se desconoce de los antecedentes genéticos del paciente o sus familiares. Puede confundirse fácilmente con patologías del SNC como la mielopatía con shock medular o neuropatías adquiridas del SNP como la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP). La PPHK suele presentar un inicio más abrupto, afectación

predominantemente motora y rápida mejoría tras corrección del desequilibrio electrolítico. Conocerlo evita medidas agresivas y actuaciones inmediatas^(1,3).

La PPHK se produce por mutaciones en los canales iónicos de la membrana sarcoplasmática, como CACNA1S (canal de calcio tipo L) y SCN4A (canal de sodio), que alteran su excitabilidad. La mutación p.Arg528His en CACNA1S se ha identificado como una de las variantes más frecuentes en la PPHK tipo 1. Esta afecta el canal de calcio voltaje dependiente Cav1.1, alterando la excitabilidad muscular^(2,4).

Durante el ejercicio o el estrés agudo, la liberación de catecolaminas estimula la Na^+/K^+ -ATPasa a través de receptores β 2-adrenérgicos, favoreciendo la entrada de potasio al interior celular, especialmente en la fase de recuperación. Si se ingieren hidratos de carbono, la insulina se eleva y a nivel muscular potencia este efecto al activar también la Na^+/K^+ -ATPasa, lo que provoca un ingreso masivo de K^+ al miocito. Esta rápida captación de potasio genera una despolarización sostenida de la membrana sarcoplasmática, inactiva los canales de sodio y bloquea la contracción muscular⁽²⁾.

La afectación bulbar en la PPHK es una manifestación rara pero documentada. Un estudio en una familia china reportó que 2 de 15 pacientes (13%) presentaron compromiso de músculos bulbares y respiratorios, resultando en fallecimientos durante las crisis. Un caso clínico describió una cuadriplejía flácida aguda con síntomas bulbares prominentes que se resolvieron tras la normalización de los niveles de potasio. La fisiopatología subyacente sigue siendo la misma⁽⁵⁾.

La ausencia de infección previa, la hipopotasemia refractaria y la normalidad del LCR son claves para diferenciar esta entidad de un SGB. La administración de inmunoglobulinas puede entenderse por el momento agudo y la clínica bulbar severa, valorando riesgo-beneficio, pero su efecto fue nulo hasta normalizar el potasio. La reposición controlada revierte el proceso al restaurar el potencial de membrana. Si es muy rápida, puede causar hiperpotasemia; si es muy lenta, puede ser insuficiente⁽²⁾.

En casos de hipopotasemia severa sintomática, se recomienda administrar 10-20 mEq/h de KCl intravenoso en solución salina (no en glucosa), preferentemente por vía central. En situaciones críticas, como afectación bulbar o respiratoria, puede considerarse hasta 40 mEq/h en UCI, con monitorización continua con ECG y controles de electrolitos cada 1-2 horas. No debe excederse una reposición total de 200-250 mEq en 24 horas. El objetivo inicial es superar 3,0 mmol/L de forma segura y rápida⁽¹⁾.

La hipopotasemia altera el potencial de membrana y reduce la perfusión muscular, lo que induce disfunción de la Na⁺/K⁺-ATPasa y fuga de CPK al plasma. Al corregir el potasio, se restablece el equilibrio iónico y se revierte el daño⁽²⁾.

Este caso refuerza la importancia del estudio genético cuando hay sos-

pecha de canalopatía, especialmente con antecedentes familiares. Su identificación permite establecer estrategias preventivas, evitar pruebas invasivas, tratamientos innecesarios y ofrecer consejo genético⁽⁵⁾.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se obtuvo consentimiento informado por escrito del paciente para la publicación del caso clínico.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores no tienen ningún conflicto de interés que declarar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Matthews E, Hanna MG. Muscle channelopathies: does the predicted channel gating pore offer new treatment insights for hypokalaemic periodic paralysis? *J Physiol.* 2010; 588(Pt 11): 1879-86.
2. Cannon SC. Pathomechanisms in channelopathies of skeletal muscle and brain. *Annu Rev Neurosci.* 2006; 29: 387-415.
3. Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K. Voltage-gated ion channels and hereditary disease. *Physiol Rev.* 1999; 79(4): 1317-72.
4. Sansone VA, Burge J, McDermott MP, Smith PC, Herr B, Tawil R, et al. Randomized, placebo-controlled trials of dichlorphenamide in periodic paralysis. *Neurology.* 2016; 86(15): 1408-16.
5. Yeh JH, Sun MH, Chiu HC. Dominant-inherited hypokalemic periodic paralysis in a large Chinese family. *J Formos Med Assoc.* 1999; 98(4): 277-82.

Reto terapéutico en las enfermedades por depósito de hierro: a propósito de un caso

Carlota Villar Rodríguez, Diego Villagrán Sancho, Fátima Carrillo García



RESUMEN

La neurodegeneración con acúmulo de hierro cerebral (NBIA) incluye trastornos hereditarios raros, siendo la forma más común el déficit de pantotenato quinasa (PKAN). Esta enfermedad, que suele iniciar en la infancia o adolescencia, se caracteriza por distonía progresiva que provoca discapacidad severa, afectando la movilidad, el habla y la deglución, y puede derivar en complicaciones fatales. Actualmente no existe tratamiento modificador, y el manejo sintomático con fármacos y terapias antidistónicas, es insuficiente en la mayoría de los casos.

La estimulación cerebral profunda del globo pálido interno (ECP-GPi) ha emergido como una opción terapéutica para mejorar la distonía y la calidad de vida en pacientes con PKAN. Aunque la evidencia proviene principalmente de series de casos por la baja prevalencia, se observa una mejoría modesta en las escalas motoras, pero significativa en la calidad de vida, ya que mejora aspectos como el dolor y el estigma social no evaluados en las escalas convencionales.

No obstante, la ECP-GPi muestra variabilidad interindividual y su efecto

tiende a disminuir entre los 9 y 15 meses posteriores a la intervención, lo cual se ha atribuido a la progresión natural de la enfermedad y al desarrollo de síntomas cognitivos y psiquiátricos. A pesar de estas limitaciones, la ECP-GPi es una técnica segura y eficaz para pacientes seleccionados, mejorando autonomía y calidad de vida.

PALABRAS CLAVE

PKAN, ECP, distonía.

INTRODUCCIÓN

La NBIA engloba un conjunto de trastornos hereditarios raros, secundarios a mutaciones de proteínas implicadas en la homeostasis del hierro tisular. Hasta la fecha se han descrito 15 tipos, siendo el más frecuente el asociado al PKAN⁽¹⁾

La presentación clínica, la edad de inicio y la progresión de esta enfermedad son altamente variables, incluso entre hermanos con mutaciones idénticas. Esto pone de manifiesto una notable heterogeneidad genética, que contribuye al retraso diagnóstico^(1,2)

Los síntomas suelen iniciarse en la infancia o adolescencia. Predomina la

distonía progresiva que llega a generar una discapacidad severa repercutiendo sobre la deambulaci3n, la escritura, el habla o la degluci3n, provocando intenso dolor y pudiendo llegar a causar la muerte debido a complicaciones respiratorias o infecciosas^(2,3).

Por todo esto, podemos considerar la PKAN una enfermedad severa y devastadora, para la que no se ha descubierto a3n terapia modificadora^(1,3). El enfoque actual es sintomático usando fármacos antiespásticos, benzodiacepinas, anticolinérgicos, bombas intratecales y toxina botulínica⁽⁴⁾. Este tratamiento resulta insuficiente para un adecuado control sintomático en la mayoría de los casos que cursan con distonía severa⁽²⁾.

Dado los beneficios demostrados de la estimulación cerebral profunda dirigida al ECP-GPi para el tratamiento de la distonía generalizada idiopática se propuso esta técnica para el control de la distonía asociada a PKAN⁽⁴⁾. En la última década, se han publicado varias series de casos donde la ECP-GPi ha demostrado mejorar los síntomas motores y repercutir positivamente en la calidad de vida, la movilidad y la funcionalidad de estos pacientes^(1,2,4,5).

PRESENTACI3N DEL CASO

Anamnesis

Var3n de 31 a3os sin otros antecedentes, que comenz3 a los 24 a3os, con problemas para articular el lenguaje y manejar la mano derecha. Seis a3os despu3s asoci3 posturas an3malas en la mano izquierda que le impedían realizar actividades como comer o vestirse. Los familiares y el paciente referían progresi3n de la sintomatología, sumando inestabilidad que lleg3 a pro-

piciar caídas. Asociaba tambi3n ánimo algo decaído y problemas para tragar, que condicionaron cambios en la dieta. Aunque era capaz de deambular solo, precisaba ayuda para la realizaci3n de actividades como vestirse o asearse. El paciente tenía un hermano menor con un cuadro similar.

Exploraci3n física

No oftalmoparesia. Sacadas lentas con aumento de latencia. Anartria. Distonía mandibular con hipercontracci3n del orbicular de los labios. Distonía generalizada predominante en miembros superiores (MMSS) y fenómenos de *overflow* bilateral. Dificultad para la manipulaci3n de ambas manos con distonía reducible. Reflejos de estiramiento muscular vivos en miembros inferiores (MMII) con aumento de área. No Hoffman. Reflejo cutáneo plantar extensor izquierdo, flexor derecho. Marcha con espasticidad de MMII, sin aumentar base, autónoma. Tándem estable. No disimetría. No signos de liberaci3n frontal.

Exploraciones complementarias

- RM (Fig. 1): hiposeñal simétrica y bilateral en T2/FLAIR en ambos globos pálidos rodeando un área central hiperintensa, “signo del ojo del tigre”.
- Perfiles analíticos: ácido úrico 7,8 mg/dL, creatina kinasa 271 U/L, homocisteína 2,22 µmol/L. Resto normal.
- Estudio genético: mutaci3n en homocigosis T528M en PANK2.

Diagnóstico

Distonía generalizada combinada con espasticidad en paciente afecto de PKAN.

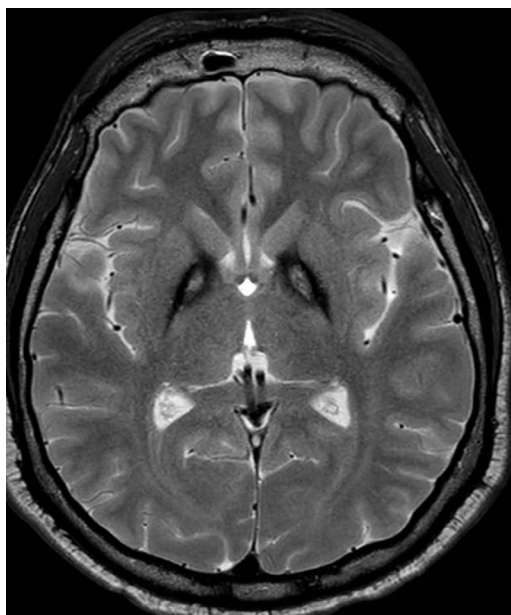


Figura 1. Corte axial en T2 de RM cerebral que muestra el signo del "ojo de tigre" en ambos globos pálidos, hallazgo característico de la PKAN.

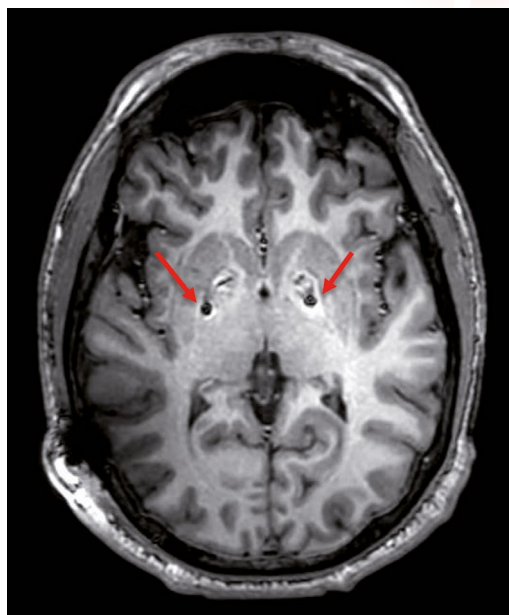


Figura 2. Corte axial en T1 de RM cerebral en la que se muestra la adecuada colocación de los electrodos (*flecha*), en ambos GPI.

Tratamiento y evolución

El paciente presentó progresión a pesar de tratamiento farmacológico con clonazepam 0,5 mg/24 h, biperideno 1 mg/8 h, diazepam 10 mg/24 h, escitalopram 20 mg/24h, infiltraciones de toxina botulínica, pantotenato cálcico 4,5 g/24 h, ácido fólico y vitamina B12.

Por ello, tras explicar opciones terapéuticas al paciente y familiares, y contando con su consentimiento, se propuso como candidato a ECP-GPi.

Se inició estudio prequirúrgico extenso según protocolo del equipo multidisciplinar de cirugía de trastornos del movimiento de nuestro centro incluyendo las siguientes escalas:

- *Global Rating Scale*: 50.
- UDRS: 53,5.

- *Fahn-Marsden dystonia scale*: 63 motor + 21 calidad de vida.
- Escala del habla de K. Yorkstone: 3.
- Disfagia de Waxman y Col: 3.

No se identificó en la evaluación neuropsicológica deterioro cognitivo ni patología psiquiátrica relevante.

El paciente fue intervenido de ECP con colocación de electrodos en ambos GPI y con implante de neuroestimulador recargable sin incidencias. Se confirmó la correcta colocación de los electrodos de estimulación mediante RM craneal (Fig. 2). La estimulación se inició cinco días después del procedimiento, con los siguientes parámetros:

- Hemisferio izquierdo (estimulación doble monopolar): C+ 4- (30%) 2- (70%), 4,5 mA, 90 μ s, 130 Hz.

- Hemisferio derecho (estimulación monopolar): C+ 2-, 5 mA, 60 μ s, 130 Hz.

Durante los primeros meses tras la intervención, se realizaron ajustes progresivos de los parámetros de estimulación, como el aumento del ancho de pulso en el hemisferio derecho, con el objetivo de mejorar el control sintomático, especialmente de la distonía en el miembro superior izquierdo.

El paciente logró independencia para las actividades básicas como la higiene, el vestido y la alimentación, y presentó una mejoría del lenguaje, con recuperación de la comunicación verbal. También se observó una mejora en la calidad de vida, obteniéndose la siguiente puntuación en las escalas, al año de la intervención:

- *Global Rating Scale*: 32.
- UDRS: 36.
- *Fahn-Mardsen dystonia scale*: 23,5 motor + 10 calidad de vida.
- Escala del habla de K. Yorkstone: 3.
- Disfagia de Waxman y Col: 1.

Al año y medio tras la intervención, comenzaron a evidenciarse síntomas cognitivos y afectivos compatibles con la progresión de la enfermedad, aunque se mantuvo la respuesta clínica de la distonía a la ECP.

DISCUSIÓN

En la última década se ha propuesto la ECP-GPi como técnica efectiva para mejorar la calidad de vida, la autonomía funcional y las complicaciones secundarias a la distonía en una enfermedad neurodegenerativa tan devastadora como la PKAN, que afecta a niños y jóvenes causando una importante dependencia funcional y para la que no se ha descubierto aún tratamiento modificador de la enfermedad.

Existen varias publicaciones que avalan la eficacia de dicha técnica; sin embargo, presentan la limitación inherente a la baja prevalencia de esta entidad, ya que en su mayoría se basan en series de casos que no permiten establecer indicaciones claras sobre el momento óptimo para su implementación o sobre qué perfil de pacientes podría beneficiarse en mayor medida⁽¹⁾.

En términos generales, la mejoría observada es modesta en cuanto a repercusión en escalas de discapacidad y distonía, resultando menor al efecto objetivado en pacientes con distonía generalizada idiopática, aunque superando el observado en otras distonías secundarias a lesiones estructurales, como en la parálisis cerebral^(2,5).

Sin embargo, y a pesar de este discreto efecto en las escalas, la repercusión en términos de calidad de vida resulta sustancial para la mayoría de los pacientes^(2,5). Esta discordancia se ha atribuido al hecho de que su calidad de vida está influenciada por múltiples factores más allá del grado de discapacidad, como el dolor, el estigma social y los efectos adversos de la medicación, aspectos que no son evaluados por las escalas motoras convencionales y que sí pueden mejorar tras la intervención⁽⁵⁾.

Algunos de los principales desafíos actuales de la ECP en PKAN son la amplia variabilidad en la respuesta clínica⁽²⁾ y la disminución del efecto a partir de los 9-15 meses, probablemente debido a la progresión de la enfermedad y a la aparición de síntomas no distónicos, como los cognitivos o psiquiátricos, que también afectan la autonomía del paciente^(2,5). Sin embargo, autores como Timmerman han reportado beneficios que pueden extenderse hasta 5 años⁽⁴⁾.

Como conclusión, la ECP-GPi puede considerarse una técnica segura y razonablemente eficaz en pacientes seleccionados con PKAN, especialmente para el control de la distonía. Esta intervención ofrece beneficios sustanciales en términos de autonomía funcional y calidad de vida, aunque no siempre reflejados completamente en las escalas motoras tradicionales. No obstante, la progresión natural de la enfermedad y la aparición de síntomas no motores, como los cognitivos y psiquiátricos, representan desafíos significativos que pueden limitar la sostenibilidad de los efectos obtenidos a medio y largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Svetel M, Dragašević N, Petrović I, Novaković I, Tomić A, Kresojević N, et al. NBIA Syndromes: A Step Forward from the Previous Knowledge. *Neurol India*. 2021; 69(5): 1380-8.
2. Pauls KAM, Timmermann L. Deep brain stimulation in pantothenate kinase associated neurodegeneration: challenges for the future. *Eur J Neurol*. 2012; 19(4): 533-4.
3. Pohane MR, Dafre R, Sontakke NG. Diagnosis and treatment of pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN): A systematic review. *Cureus* [Internet]. 2023 [citado 24 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/189242-diagnosis-and-treatment-of-pantothenate-kinase-associated-neurodegeneration-pkan-a-systematic-review>
4. Woo KA, Kim HJ, Jeon SH, Park HR, Park KW, Lee SH, et al. Long-term outcomes of deep brain stimulation in pantothenate kinase-associated neurodegeneration-related dystonia. *J Mov Disord*. 2022; 15(3): 241-8.
5. Svetel M, Tomić A, Dragašević N, Petrović I, Kresojević N, Jech R, et al. Clinical course of patients with pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) before and after DBS surgery. *J Neurol*. 2019; 266(12): 2962-9.

Síndrome de Parinaud de etiología inhabitual: linfoma del sistema nervioso central presentado como *stroke mimic*



Marta Vicente Domínguez, Ester Morales García,
Carlos de la Cruz Cosme

RESUMEN

El linfoma primario del sistema nervioso central es una neoplasia poco frecuente pero agresiva, cuya incidencia está aumentando incluso en personas inmunocompetentes. Presentamos el caso de un paciente de 72 años que acudió con un síndrome de Parinaud, una manifestación neuro-oftalmológica rara para esta patología en adultos. Los hallazgos iniciales en neuroimagen sugerían lesiones isquémicas en regiones bitálamicas y mesencefálicas, siendo el ictus una causa común de este síndrome. Sin embargo, el deterioro neurológico progresivo y la ampliación de las lesiones en imágenes posteriores llevaron a la realización de una biopsia, que confirmó un linfoma primario B de células grandes no Hodgkin. Este caso subraya la importancia de incluir el linfoma en el diagnóstico diferencial del síndrome de Parinaud, especialmente cuando los hallazgos en imagen y la evolución clínica no se ajustan a patrones vasculares típicos, y destaca la necesidad de un diagnóstico temprano y preciso para orientar el tratamiento.

PALABRAS CLAVE

Linfoma, no Hodgkin, linfoma primario del sistema nervioso central, trastornos de la motilidad ocular, síndrome de Parinaud.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Parinaud es una afección neuro-oftalmológica poco frecuente causada por una lesión en el mesencéfalo dorsal. Su etiología varía con la edad: en niños se asocia frecuentemente a lesiones compresivas como los pinealomas, mientras que en adultos mayores predominan las causas vasculares⁽¹⁾. También se han descrito casos relacionados con esclerosis múltiple, malformaciones arteriovenosas, infecciones e hidrocefalia. Clínicamente, se caracteriza por parálisis de la mirada vertical ascendente (87-100%), nistagmo de retracción con convergencia (35-88%), disociación luz-cerca (65-96%), retracción del párpado superior (signo de Collier, 20-40%) y mirada conjugada hacia abajo en posición primaria (signo del “sol poniente”).

El linfoma primario del sistema nervioso central (SNC) es una neoplasia

infrecuente pero altamente agresiva, clasificada como linfoma difuso de células B grandes. Representa el 2% de los tumores del SNC y afecta exclusivamente al cerebro, médula espinal, leptomeninges y/u ojos. Aunque es más común en pacientes inmunodeprimidos, su incidencia ha aumentado entre inmunocompetentes.

Los casos de síndrome de Parinaud como presentación inicial de linfoma primario del SNC en pacientes inmunocompetentes son extremadamente raros⁽²⁾. Este reporte describe una presentación inusual del síndrome de Parinaud secundario a linfoma, destacando la importancia de considerar esta etiología ante tumores cerebrales atípicos y la necesidad de una biopsia diagnóstica temprana para un tratamiento adecuado y mejora del pronóstico.

INFORME DE CASO

Se trata de un varón de 72 años, sin alergias a medicamentos conocidas. Como antecedentes personales, HTA (hipertensión arterial) en tratamiento con enalapril 20 mg/24 h, asma bronquial e hipoacusia severa desde 1981 tras mastoidectomía bilateral. Vive con un hermano y es independiente para ABVD (actividades básicas de la vida diaria).

Acude a Urgencias acompañado por la hermana. Cuatro días antes, mientras estaba caminando, comenzó de forma súbita con una visión doble binocular que afectaba más a los objetos lejanos y a la parte superior del campo visual junto con inestabilidad de la marcha.

A la exploración mostraba una retracción del párpado superior (predominante en el lado derecho), parálisis de

la mirada vertical, con mayor afectación a la supravversión bilateral que infravversión y espasmo de convergencia en intento de supravversión (Fig. 1). El resto de la exploración fue anodina.

En las pruebas complementarias que se realizaron en Urgencias, la analítica y la radiografía de tórax fueron anodinas. La TC de cráneo mostraba datos de microangiopatía cerebral y calcio prominente en vertebrales y carótidas, sin hallazgos sugestivos de patología intracraneal aguda. El ECG estaba en ritmo sinusal.

Se inició estudio por sospecha de síndrome de Parinaud de inicio ictal y probable etiología vascular, incluyendo analítica sin hallazgos relevantes, ecocardiograma transtorácico normal y ecodoppler de troncos supraórticos que mostró aterosclerosis sin estenosis. La resonancia magnética (RM) craneal, que se realizó tras 10 días del inicio, mostró lesiones bitálamicas y mesencefálicas, hiperintensas en T2 y FLAIR, con discreto aumento de señal en secuencias b1000 y ADC, consideradas de origen isquémico subagudo (Fig. 1C).

Durante la hospitalización, el paciente se mantuvo hemodinámicamente estable y refirió leve mejoría subjetiva de la diplopía, aunque persistía la limitación en la mirada hacia arriba. Al alta se trató con antiagregantes y control de factores de riesgo vascular dada la sospecha de ictus.

Tres semanas después, la familia lo trajo nuevamente por empeoramiento clínico progresivo: inestabilidad de la marcha y cambios cognitivos (apatía, desmotivación y reducción de la fluidez verbal). Una nueva RM mostró un aumento significativo del tamaño y extensión de las lesiones previas, ade-

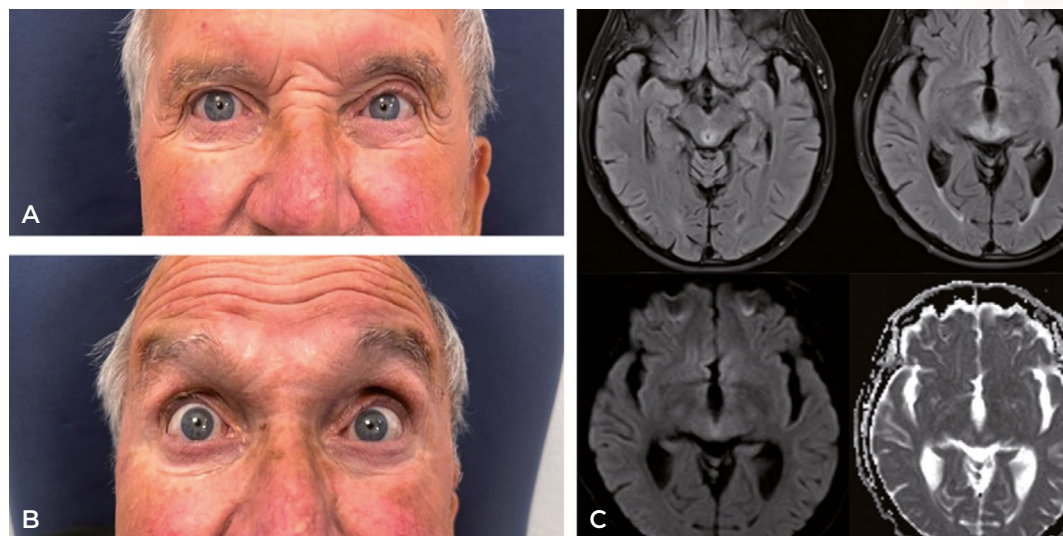


Figura 1. A) Exploración neurológica: retracción del párpado superior, predominantemente en el lado derecho (signo de Collier). B) Exploración neurológica: limitación bilateral de la supraversión. C) RM en secuencias T2 FLAIR y mapa DWI. Señal hiperintensa en T2 FLAIR y DWI, con ligero aumento de la señal en b1000, lo que sugiere afectación isquémica subaguda en la porción paramediana de ambos tálamos, mesencéfalo y región periacueductal.

más de nuevas lesiones, efecto de masa e hidrocefalia (Fig. 2A).

Se inició entonces una evaluación completa para descartar patologías infecciosas e inflamatorias, incluyendo analíticas ampliadas, TAC corporal y análisis de LCR, todos sin hallazgos relevantes. Paralelamente se solicitó biopsia a neurocirugía. Mientras se esperaban los resultados, se inició tratamiento con pulsos de metilprednisolona. Tras una mejoría inicial, el paciente desarrolló crisis focales y disminución del nivel de conciencia, con progresión radiológica e hidrocefalia, por lo que se colocó una derivación ventrículo-peritoneal. Finalmente, se realizó la biopsia, y el análisis inmunohistoquímico confirmó el diagnóstico de linfoma primario del SNC tipo difuso

de células B grandes no Hodgkin (Fig. 2B). Lamentablemente, el paciente falleció antes de poder recibir tratamiento específico.

DISCUSIÓN

Los linfomas del SNC son neoplasias agresivas que representan aproximadamente el 2% de los tumores del sistema nervioso, con una incidencia estimada de 0,45 por cada 100.000 habitantes. Suelen presentarse alrededor de la sexta década de vida, con una edad promedio de diagnóstico de 68 años, y son ligeramente más frecuentes en varones. El principal factor de riesgo es la inmunosupresión, seguido de la edad avanzada.

La mayoría de los pacientes se presentan con síntomas neurológicos agu-

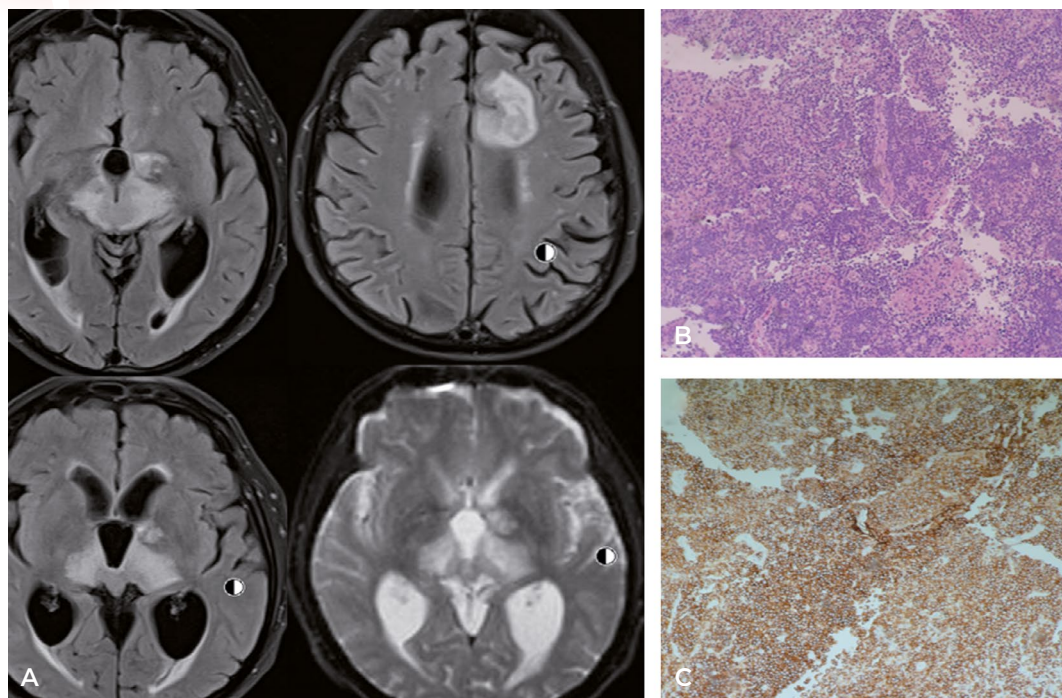


Figura 2. A) RM en secuencias T2 FLAIR y DWI. Aumento en el tamaño y la extensión de las lesiones previas, así como la aparición de nuevas lesiones (principalmente en el lóbulo frontal), con efecto de masa e hidrocefalia. B) Histopatología, x10, 0,25. Tinción con hematoxilina y eosina: células grandes, discohesivas y monomórficas con núcleos vesiculares prominentes. C) Histopatología, x10, 0,25. Amplia inmunopositividad membranosa para CD20, el marcador estándar para linfocitos B. También se observó positividad para otros marcadores de linfocitos B: BCL2, BCL6 y MUM1. La muestra fue negativa para CD3, CD5, ciclina D1, CD10 y CD23, lo que ayuda a descartar otros tipos de linfoma. El índice de proliferación, medido por Ki-67, es aproximadamente del 80%, lo que indica una tasa alta de proliferación celular característica de este tipo de linfoma. La prueba EBER fue negativa, lo que sugiere que el linfoma no está asociado con el virus de Epstein-Barr. En conjunto, estos hallazgos son consistentes con el diagnóstico de linfoma no Hodgkin de células B grandes difusas, compatible con linfoma primario del sistema nervioso central.

dos o subagudos que progresan en días o semanas. Se han descrito casos de linfoma primario del SNC con inicio agudo, simulando patologías vasculares⁽³⁾, lo cual puede llevar a diagnósticos erróneos como ictus isquémico y a tratamientos ineficaces. La falta de mejoría clínica o el empeoramiento progresivo pese al tratamiento estándar debe

hacer sospechar otras etiologías, como ocurrió en este caso.

Aunque este linfoma puede afectar médula espinal, leptomeninges y ojos, el compromiso parenquimatosos ocurre en más del 80% de los casos⁽⁴⁾. La presentación inicial como síndrome de Parinaud es extremadamente rara, sobre todo en pacientes inmunocom-

petentes, con solo un caso similar reportado en la literatura⁽²⁾.

El diagnóstico de linfoma primario del SNC requiere un alto grado de sospecha. La neuroimagen avanzada, especialmente la RM con técnicas de perfusión y espectroscopia, puede ofrecer pistas diagnósticas valiosas, resaltando la necesidad de una evaluación exhaustiva ante presentaciones clínicas atípicas o zonas isquémicas que no correspondan claramente con un territorio vascular. No obstante, la biopsia cerebral sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico definitivo.

El tratamiento del linfoma primario del SNC ha evolucionado considerablemente. Las estrategias actuales incluyen quimioterapia basada en altas dosis de metotrexato, radioterapia holocraneal como consolidación y quimioterapia de alta dosis con rescate autólogo de células madre. Nuevas terapias dirigidas y agentes inmunomoduladores ofrecen perspectivas prometedoras. Sin embargo, entre un 15% y 25% de los pacientes no responden a la quimioterapia, y entre el 25% y 50% recaen tras una respuesta inicial⁽⁵⁾. Las tasas de recaída son más altas en personas mayores, aunque el pronóstico sigue siendo malo en caso de recaída, independientemente de la edad. En cualquier caso, el diagnóstico precoz es crucial para que el paciente tenga la oportunidad de beneficiarse del tratamiento específico.

CONCLUSIÓN

La aparición aguda del síndrome de Parinaud en un paciente adulto no debe llevarnos, mediante un razonamiento heurístico, a asumir directamente un origen isquémico. Es reco-

mendable una historia clínica detallada, diferenciando entre presentación ictal y progresión rápida de la semiología, así como un análisis exhaustivo de la neuroimagen. Las neoplasias del sistema nervioso central, como el linfoma primario, deben incluirse en el diagnóstico diferencial, ya que un diagnóstico y tratamiento precoces pueden tener un impacto significativo en el pronóstico.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

El paciente ha dado su consentimiento por escrito para la divulgación de su caso clínico y las imágenes asociadas en esta publicación.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

No existen conflictos de interés que declarar.

INFORMACIÓN SOBRE LA FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación específica para este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

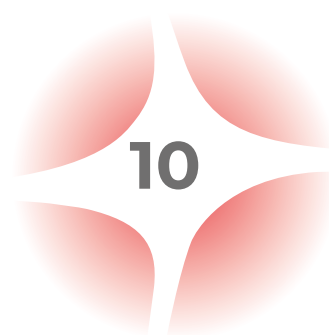
1. Parinaud Syndrome - EyeWiki. 2024. Eyewiki.org. https://eyewiki.org/Parinaud_Syndrome
2. Cheung T, Proulx A, Fraser JA. Primary central nervous system lymphoma presenting as Parinaud syndrome. Can J Ophthalmol. 2011; 46(5): 445-6. <https://doi.org/10.1016/j.jcjo.2011.08.007>.
3. Liang X, Wang C, Liu Y. CNS lymphoma masquerading as stroke: Cases report and literature review. J Cell Mol Med. 2023; 27(23): 3939-47. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17995>.
4. Nayak L, Batchelor T. Primary central nervous system lymphoma: Clinical features, diagnosis, and extent of disease evaluation. En: UpToDate, Wen PY (Ed),

UpToDate, Waltham MA. (Acceso 27 Dic 2024). https://www.uptodate.com/contents/primary-central-nervous-system-lymphoma-clinical-features-diagnosis-and-extent-of-disease-evaluation?search=linfoma%20primario%20del%20sistema%20nervioso%20central&source=search_result&selectedTi-

tle=2%7E47&usage_type=default&display_rank=2

5. Ferreri AJM, Calimeri T, Cwynarski K, Dietrich J, Grommes C, Hoang-Xuan K, et al. Primary central nervous system lymphoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2023; 9(1): 29. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00439-0>.

Cefalea que avisa no es traidora: debut de cefalea trigémino autonómica atípica



10

María del Mar Martínez Salmerón,
Antonio Arjona Padillo

RESUMEN

Las cefaleas trigémino-autonómicas (CTA), en su mayoría cefaleas primarias, pueden presentarse de forma secundaria en el contexto de diversas patologías. La granulomatosis con poliangeítis (GPA) es una vasculitis sistémica ANCA positiva, que puede debutar con cefalea de características inespecíficas.

Presentamos el caso de un varón de 52 años con antecedentes de sinusopatía crónica, otalgia y consumo previo de cocaína, que consulta por episodios de cefalea hemicraneal-hemifacial paroxística, con una duración de varias horas, con síntomas autonómicos ipsilaterales, inicialmente interpretada como CTA atípica con diagnóstico diferencial de algia facial. Un año después del debut aparecieron síntomas sistémicos (fiebre, lesiones cutáneas ulceradas y hallazgos pulmonares y renales), orientando el diagnóstico hacia una vasculitis sistémica, confirmada por estudios complementarios como GPA. El tratamiento inmunosupresor logró la remisión completa de los síntomas, incluyendo la cefalea.

Este caso, según nuestra revisión bibliográfica, sería el segundo descrito en literatura, de CTA secundaria a GPA.

Destacamos la importancia de sospechar causas secundarias ante “*red flags*” como cefaleas atípicas, con mala respuesta al tratamiento convencional, de inicio en mayores de 50 años, ya que la cefalea podría ser la manifestación de debut.

PALABRAS CLAVE

Cefalea trigémino autonómica, granulomatosis con poliangeítis, sinusopatía.

INTRODUCCIÓN

Las CTA son un grupo de cefaleas primarias, con dolor hemicraneal y síntomas autonómicos ipsilaterales, entre las que existen formas secundarias, menos reconocidas, a considerar ante características atípicas. En este contexto, la GPA es una vasculitis sistémica que, en algunos casos, puede presentarse con cefalea como síntoma inicial, de características poco definidas en la literatura.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Anamnesis

Varón de 52 años, diabético, fumador, ex-enolismo, consumidor de co-

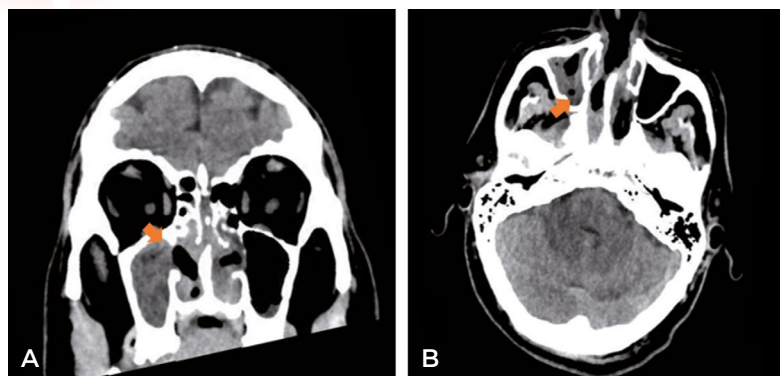


Figura 1. Tomografía computarizada (TC) de cráneo, corte coronal (A), axial (B). Sinusitis crónica etmoido-maxilar derecha, señalada por las flechas.

caína inhalada (último consumo hacía 2 meses), con sinusopatía crónica y otalgia secundaria a absceso parafaríngeo drenado. Desde hace unos meses, presenta episodios de cefalea nocturna, unos 5 semanales, de inicio brusco, hemicraneal y hemifacial derechos, de carácter eléctrico, acompañados de ptosis, inyección conjuntival y sensación de inflamación de ojo, ipsilaterales, con intensidad 7/10 NRS (*numeric rating scale*), de más de 3 horas de duración, con dolor residual posterior y respuesta parcial a dextetoprofeno en domicilio y completa a corticoides en Urgencias. En alguna ocasión el dolor cambió de topografía al lado contralateral, con características similares, exacerbándose con maniobras de Valsalva, tos, al soplar y con lavados nasales, que realizaba por su patología previa. Presentaba además, cierta inquietud psicomotora durante las crisis, acudiendo unas 25 veces a Urgencias, y siendo valorado en varias ocasiones en consulta de Neurología.

Al año del seguimiento, el paciente ingresa en Medicina Interna, por cuadro de fiebre en picos, de hasta 38°C, lesiones cutáneas ulceradas eritemato-violáceas, inicialmente compatibles con pioderma gangrenoso.

Exploración física

En la exploración neurológica, en alerta, orientado y colaborador. No presenta alteraciones del lenguaje ni del habla. Sin déficit en campimetría por confrontación, pupilas isocóricas y normorreactivas con motricidad oculomotora preservada, a destacar ligera ptosis de ojo derecho e hiperemia ocular. Fondo de ojo normal. Resto de pares craneales sin alteraciones. No se objetivaba déficit motor ni sensitivo. No alteraciones en equilibrio, marcha normal.

Pruebas complementarias

En consultas de Neurología:

- *TC sin contraste IV de cráneo:* sinusitis crónica etmoido maxilar derecha, sin lesiones intracerebrales (Fig. 1).
- *RM de cráneo:* tenue hiperintensidad de señal en la sustancia blanca periventricular adyacente a astas occipitales, sugerente de origen isquémico crónico de pequeño vaso. Extensa ocupación de celdillas mastoideas derechas y probablemente oído medio sugerente de otomastoiditis. Sinusopatía crónica maxilar bilateral de predominio derecha. Resto de la exploración sin otras alteraciones significativas (Fig. 2).

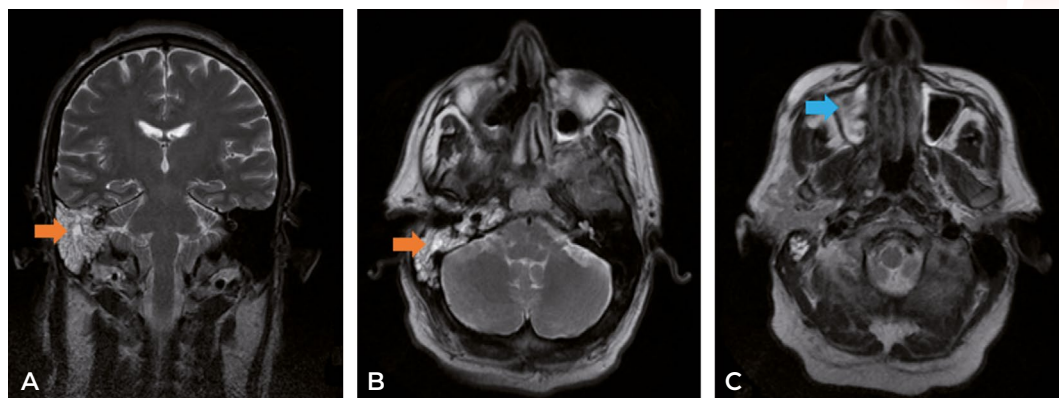


Figura 2. Resonancia magnética cerebral, secuencia T2, corte coronal (A), axial (B, C). La flecha naranja señala extensa ocupación de celdillas mastoideas derechas y oído medio. La flecha azul señala sinusopatía crónica maxilar de predominio derecho.

En Medicina Interna, a destacar:

- *Analítica:* ac anti-citoplasma de neutrófilos positivo, títulos entre 1/160-1/320 U/mL, patrón citoplasmático, ac (IgG) anti-proteinasa-3 > 500 U/mL, ac (IgG) anti-mieloperoxidasa < 1,9 U/mL.
- *Cultivos:* de broncoaspirado por fibrobroncoscopia, hemocultivo, lesión psoas, lesiones cutáneas, negativos.
- *Ecocardiografía transtorácica:* ligera degeneración mitral, sin repercusión y resto normal.
- *Colonoscopia:* úlcera en colon transverso y tejido de granulación inespecífico.
- *TC toraco-abdominal:* nódulos e infiltrados, algunos cavitados, en el lóbulo inferior izquierdo y lóbulo medio, colección perirrenal posterior, que infiltra músculo psoas izquierdo en relación con absceso.
- *Fibrobroncoscopia:* lesión granulomatosa en LII.
- *Biopsia de septo nasal:* tejido de granulación sin granulomas.

Diagnóstico

Inicialmente, en consultas de Neurología, se orienta como cefalea trigémino autonómica atípica (dada la duración de los episodios > 3 horas y leve ptosis intercrítica con diagnóstico diferencial de algia facial en relación con patología otorrinolaringológica. Tras la presencia de las manifestaciones sistémicas al año y la ausencia de respuesta al tratamiento, se relaciona la cefalea y la sintomatología sinusal con poliangéitis, concluyendo con el diagnóstico de cefalea trigémino autonómica secundaria a enfermedad autoinmune.

Tratamiento y evolución

Inicialmente fue tratado con carbamazepina 400 mg/12 h, indometacina 50 mg, al inicio del dolor, y clonazepam 0,5 mg. Posteriormente se añadió gabapentina 300 mg/8 h y en alguna ocasión prednisona de 30 mg, en pauta descendente. También probó lacosamida 100 mg/12 h, que se suspendió por intolerancia. Además, en las crisis añadía dexketoprofeno. Con las pautas men-

cionadas de carbamazepina y gabapentina, sumado a dexketoprofeno al inicio de la crisis, refería mejoría parcial, con una cadencia de los episodios variable.

Durante la hospitalización en Medicina Interna, se instauró inicialmente tratamiento empírico con ceftazidima. Posteriormente al no aislarse microorganismos se planteó la etiología inflamatoria, en contexto de vasculitis ANCA, y se añadió prednisona de 30 mg/día, durante un mes, con posterior pauta descendente e inicio de metotrexate 10 mg subcutáneo semanal. El paciente evolucionó favorablemente con reducción de los nódulos pulmonares y de la colección perirrenal. Se obtuvo una normalización completa de PCR y descenso de VSG y las crisis dolorosas de cefalea remitieron.

Finalmente, se mantiene estable con metotrexato 10 mg semanal, calcio-vitamina D, omeprazol 40 mg, fólico 100 mg y prednisona 2,5 mg, sin recidivas del dolor desde el alta del ingreso en medicina interna. Se logró un descenso progresivo de los fármacos antiepilépticos hasta suspensión, permaneciendo libre de crisis desde hace más de 6 meses.

Discusión o breve revisión bibliográfica

La cefalea es un motivo de consulta neurológica frecuente, en su mayoría primarias, como migraña, cefalea de tensión o cefaleas trigémino-autonómicas. Las CTA, menos frecuentes, son definidas y clasificadas según los criterios clínicos ICHD-3 (2018), con variantes como la cefalea en racimos, hemicránea paroxística, hemicránea continua y SUNCT/SUNA, contemplando formas secundarias (asociación temporal con una causa subyacente), primarias más

secundarias (CTA preexistente que cronifica o empeora en relación temporal a trastorno causal) y probables (aquellas que carecen de una característica para cumplir todos los criterios exigidos)⁽¹⁾.

Sin embargo, esta clasificación tiene sus limitaciones. Existen estudios que describen otras cefaleas con signos autonómicos (migraña con signos autonómicos, hemicránea continua sin respuesta a indometacina, etc.) y casos secundarios (postraumático, postendartectomía carotídea, tumores intracraneales, infecciosos, malformaciones vasculares, etc.) con características atípicas (edad, exploración, criterios clínicos incompletos, falta de respuesta a tratamiento), probablemente infradiagnosticados^(2,3). Por ello, se recomienda realizar pruebas de neuroimagen (RM con angioRM o angioTC), en busca de una causa secundaria⁽³⁾.

Nuestro caso, ilustra cómo un dolor hemicraneal-hemifacial paroxístico con signos autonómicos, inicialmente interpretado como cefalea trigémino autonómica atípica o secundario a patología local sinusal por consumo de cocaína, donde la neuroimagen solo mostró sinusopatía crónica, resultó ser, la primera manifestación de una vasculitis granulomatosa sistémica, observándose a través de la evolución, la progresión con signos sistémicos, con compromiso neurológico, otorrinolaringológico, cutáneo, pulmonar, renal y abdominal. Solo un caso similar en literatura⁽⁴⁾.

El diagnóstico de cefalea secundaria, requiere relación temporal y evolución paralela con trastorno causal. En nuestro caso, existirían posibles causantes de cefalea secundaria, desde consumo de tóxicos, proceso otorrinolaringológico como la sinusitis (descritos algunos

casos secundarios de cefalea en racimos), o la vasculitis^(3,4).

La vasculitis tipo poliangeítis granulomatosa, anteriormente conocida como granulomatosis de Wegener, es una enfermedad inmunomediada con granulomas y vasculitis necrotizante, a cualquier edad, afectando a vasos pequeños y medianos y distintos aparatos y sistemas, a destacar: tracto respiratorio y riñones, con posible afectación de SNC, hasta en el 10% de los pacientes. Puede causar cefalea de características inespecíficas, neuralgia facial, dolor mimetizado con disfunción temporomandibular y síntomas autonómicos⁽⁵⁾.

El diagnóstico de esta entidad, requiere muchas veces un enfoque multidisciplinar, con evidencia clínica o radiológica de inflamación respiratoria y renal, junto con una biopsia compatible y niveles elevados de ANCA, que pueden solicitarse por Neurología en caso de sospecha. El correcto tratamiento engloba glucocorticoides y metotrexato para la enfermedad leve, ciclofosfamida o rituximab para la forma grave⁽⁴⁾.

En nuestro caso, ciertas características atípicas orientaban hacia cefalea secundaria: cefalea con debut > 50 años, antecedentes ORL y consumo de cocaína. Dada la evolución al año, con compromiso sistémico, realizadas las pruebas oportunas y la resolución tras el tratamiento etiológico, se confirmó una vasculitis tipo GPA, que explicaría la cefalea por la afectación de senos paranasales.

CONCLUSIÓN

Presentamos el segundo caso descrito, de acuerdo a nuestra búsqueda bibliográfica, de CTA secundaria a GPA.

Nuestro caso destaca la importancia de considerar la presencia de CTA secundarias, ante cefalea atípicas, que podrían ser la manifestación cardinal de una enfermedad inflamatoria multisistémica grave. Una buena anamnesis, valoración integral, seguimiento de la evolución y estudios complementarios, solicitud de ANCAs, son claves para el diagnóstico, siendo de especial interés en nuestro paciente, la duración atípica, debut tardío (a los 52), los signos autonómicos leves intercríticos, más los antecedentes de sinusopatía destructiva.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Los autores confirman que se ha obtenido el consentimiento informado por escrito del sujeto presentado en este caso clínico para la publicación de su historia clínica, incluidas las imágenes médicas que puedan identificarlo. El nombre de la paciente y cualquier otro detalle que pueda revelar su identidad se han modificado para proteger su privacidad.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores no tienen ningún conflicto de interés que declarar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018; 38(1): 1-211.
2. Rubí-Callejón J, Arjona-Padillo A, Alonso-Verdegay G, Huete-Hurtado A, Naranjo C, Serrano-Castro P, et al. Cefaleas trigeminoautonómicas: los criterios diagnósticos de la International Headache Society no permiten su cla-

- sificación correctamente. *Neurología*. 2008; 23(4): 203-8.
3. de Coö IF, Wilbrink LA, Haan J. Symptomatic trigeminal autonomic cephalalgias. *Curr Pain Headache Rep*. 2015; 19(8): 39.
 4. Sakamoto E, Shiiba S, Sakamoto K, Imamura Y, Kai A, Harano N et al. A Case of the Wegener's Granulomatosis Presenting with Cluster Headache. *Journal of Japanese Dental Society of Anesthesiology*. 2004; 32(2): 230-4.
 5. Potentas-Policewicz M, Fijolek J. Granulomatosis with polyangiitis: clinical characteristics and updates in diagnosis. *Front Med (Lausanne)*. 2024; 11: 1369233.

Citometría de flujo del LCR como herramienta clave en el diagnóstico precoz de linfoma primario meníngeo del sistema nervioso central



Pablo Hernández Vitorique, Antonio Guzmán
Téllez, Ester Morales García

RESUMEN

El linfoma primario meníngeo del sistema nervioso central (LPMSNC) es una forma extremadamente rara de linfoma del sistema nervioso central, caracterizada por afectación exclusiva de las leptomeninges sin lesión parenquimatosa ni enfermedad sistémica. Clínicamente se manifiesta como una meningitis crónica linfocitaria, con cefalea, hipertensión intracraneal y afectación progresiva de pares craneales, lo que complica su diagnóstico y puede simular cuadros inflamatorios o infecciosos.

Presentamos el caso de un varón de 71 años que consultó por cefalea subaguda y parálisis facial periférica izquierda, sin fiebre ni signos meníngeos. La analítica fue inespecífica. El análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) reveló glucorraquia disminuida, proteinorraquia moderada, pleocitosis linfocitaria y ADA elevado. La resonancia magnética craneal mostró realce leptomeníngeo basal con afectación del nervio trigémino izquierdo. Las pruebas microbiológicas, autoinmunes y serológicas fueron negativas. Ante la sospecha de meningitis crónica de origen no filiado y la imposibilidad de biopsia por

la localización de la lesión, se solicitó una citometría de flujo del LCR.

El estudio identificó una población de linfocitos B monoclonales con restricción para la cadena ligera lambda, compatible con linfoma B no Hodgkin. El PET-TC no mostró afectación extracraneal. Se estableció el diagnóstico de LPMSNC sin necesidad de biopsia. El paciente recibió tratamiento con altas dosis de metotrexato intravenoso, rituximab y quimioterapia intratecal, con buena evolución clínica y resolución del realce leptomeníngeo en el seguimiento.

Este caso subraya la relevancia de la citometría de flujo en el diagnóstico de meningitis crónicas linfocitarias no filiado, especialmente ante hallazgos de realce leptomeníngeo sin lesión parenquimatosa. Su alta sensibilidad permite detectar poblaciones clonales de linfocitos B incluso cuando la citología convencional es negativa, lo que puede evitar procedimientos invasivos como la biopsia neuroquirúrgica. En entidades potencialmente tratables como el LPMSNC, un diagnóstico temprano permite iniciar tratamiento específico y mejora significativamente el pronóstico.

PALABRAS CLAVE

Linfoma meníngeo primario, citometría de flujo, líquido cefalorraquídeo, biopsia.

INTRODUCCIÓN

El linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) es una neoplasia poco frecuente, representando entre el 0,8% de los linfomas no Hodgkin y el 4% de los tumores primarios del sistema nervioso central (SNC). Habitualmente se manifiesta como una masa parenquimatosa cerebral, con predilección por regiones periventriculares y supratentoriales⁽¹⁾. Sin embargo, en un porcentaje muy minoritario de casos (un 7% de todos los LPSNC), el linfoma puede presentarse de forma aislada a nivel leptomeníngeo, sin lesión parenquimatosa ni afectación sistémica: es lo que se conoce como linfoma primario meníngeo del SNC (LPMSNC), una entidad extremadamente rara y de difícil diagnóstico⁽²⁾.

Clínicamente, estos pacientes suelen debutar con un cuadro subagudo multifocal de meningitis, caracterizado por cefalea, hipertensión intracraneal y afectación progresiva de pares craneales. Estas manifestaciones pueden simular enfermedades inflamatorias como la neurosarcoidosis o infecciosas como la tuberculosis o la neurocriptococosis, lo que retrasa el diagnóstico y empeora el pronóstico⁽²⁾.

En este contexto, las pruebas diagnósticas convencionales, como el Tc de cráneo o la resonancia magnética craneal (RMc) son de poca ayuda para el diagnóstico diferencial pues presentan hallazgos inespecíficos en la mayoría de los casos. Por ello, la punción lumbar adquiere un papel fundamental,

sin embargo, la citología convencional presenta una sensibilidad limitada para detectar infiltración linfomatosa en el LCR, especialmente en fases iniciales o con bajo volumen tumoral por lo que muchas veces es necesaria la biopsia quirúrgica del SNC para un diagnóstico definitivo⁽³⁾. Sin embargo, en muchos pacientes, especialmente aquellos con presentación exclusiva de LPMSNC sin otro foco parenquimatoso, la biopsia resulta imposible. Es en estos casos donde la citometría de flujo ha emergido como una herramienta diagnóstica clave, permitiendo la detección rápida y sensible de poblaciones clonales de linfocitos, incluso cuando la citología es negativa⁽⁴⁾.

A continuación, presentamos el caso de un paciente con un linfoma primario meníngeo del SNC, diagnosticado de forma precoz gracias a la realización de citometría de flujo en LCR, evitando la necesidad de biopsia neuroquirúrgica. El caso pone de manifiesto el papel crucial de esta técnica en el diagnóstico de entidades neurológicas raras y potencialmente tratables.

CASO CLÍNICO

Varón de 71 años, sin factores de riesgo cardiovascular, ni hábitos tóxicos en tratamiento con tamsulosina y amitriptilina que acude a Urgencias por cefalea holocraneal de tres meses de evolución, progresiva, constante, sin respuesta a analgésicos. En las semanas previas al ingreso desarrolló hipoestesia facial izquierda y parálisis facial periférica homolateral. No presentaba fiebre, pérdida de peso ni signos meníngeos. Fue tratado con valganciclovir y pauta descendente de prednisona ante la sospecha de parálisis facial periférica, con

escasa respuesta al tratamiento. Ante la persistencia de la cefalea y la afectación de un par craneal fue ingresado por sospecha de meningitis crónica.

En la exploración neurológica destacaba una parálisis facial periférica izquierda, así como hipoestesia en territorio del nervio trigémino (V2 y V3). El resto del examen neurológico fue rigurosamente normal.

Los análisis de sangre mostraron perfil inflamatorio y bioquímico normal sin elevación de reactivantes de fase aguda. Las serologías en suero así como los hemocultivos fueron negativos, y los estudios autoinmunes incluyendo proteinograma no mostraron hallazgos significativos. Los marcadores tumorales estudiados fueron normales. El estudio de LCR mostró un consumo importante de glucosa (glucorraquia 12 mg/dl con glucemia de 90 mg/dl) proteinorraquia y 195 leucocitos a expensas de monomorfos con un ADA elevado y una presión de apertura ligeramente elevada (24 cmH₂O). El cultivo microbiológico, PCR para virus y micobacterias y citología convencional fueron completamente normales.

Se realizó una RM craneal con gadolinio que evidenció un realce leptomeníngeo asimétrico en torno a la base del mesencéfalo, a nivel de la cisterna interpeduncular, tubérculos cuadrigéminos y engrosamiento pseudonodular a nivel del pedúnculo cerebeloso superior y en la porción cisternal del nervio trigémino izquierdo. Hallazgos compatibles con una infiltración inflamatoria/infecciosa leptomeníngea con localización predominante basal (Fig. 1).

Ante estos hallazgos, los principales diagnósticos diferenciales a estudiar fueron enfermedades infecciosas del

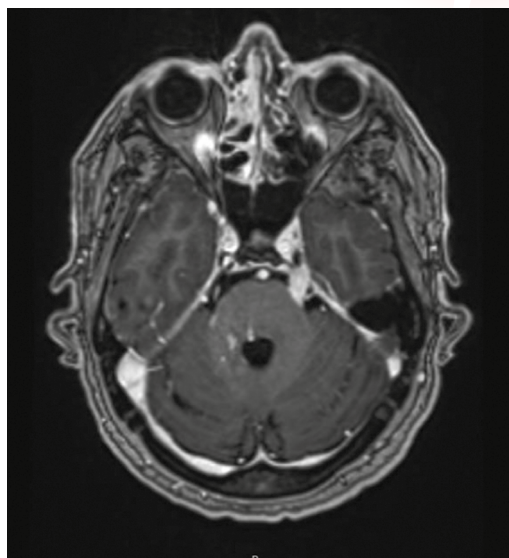


Figura 1. RM de cráneo secuencia T1 con gadolinio de enero de 2025: se observa realce/engrosamiento leptomeníngeo asimétrico en torno a la base del mesencéfalo, a nivel de la cisterna interpeduncular, tubérculos cuadrigéminos y engrosamiento pseudonodular a nivel del pedúnculo cerebeloso superior derecho (captación gruesa de contraste de hasta 5 mm de espesor) y en la porción cisternal del nervio trigémino izquierdo (captación de 7 mm de grosor pseudonodular).

SNC como la tuberculosis o inflamatorias como la neurosarcoidosis así como la carcinomatosis meníngea. Por ello se realizaron radiografía de torax y TC toraco-abdominal que fueron normales, una tinción BAAR y cultivo de esputo negativos, quantiferón negativo y se estudió la enzima convertidora de la angiotensina que se mostró en el rango de la normalidad.

Ante la incertidumbre diagnóstica se planteó un PET-TC sin hallazgos a nivel extracraneal ni adenopatías pero que mostró varias lesiones cerebrales de difícil caracterización, pudiendo

corresponder con actividad neoplásica linfomatosa.

La imagen en RM craneal no era característica de un LPSNC, sin embargo, ante la imposibilidad de biopsia neuroquirúrgica por la localización de la lesión y ante la falta de etiología clara se consiguió realizar una citometría de flujo del LCR en el centro de referencia del Hospital Universitario de Salamanca. Esta mostró una población de linfocitos B patológicos clonales con el siguiente fenotipo: FSC/SSC elevado CD19+, CD20++, CD45+, slgKappa-, slgLambda+, CD38-, CD10- que corresponde con una población de células B maduras con restricción clonal para la cadena ligera lambda, compatible con un linfoma B no Hodgkin.

Con estos hallazgos, y ante la evidencia de clonalidad B en el LCR sin otras localizaciones tumorales, se diagnosticó linfoma primario meníngeo del SNC sin necesidad de biopsia.

Se inició tratamiento con quimioterapia intratecal (metotrexato y citarabina) y altas dosis de metotrexato sistémico asociado a rituximab. La evolución fue favorable, con mejoría clínica progresiva y resolución del realce leptomeníngeo en la RM de control (Fig. 2).

DISCUSIÓN

El linfoma primario del sistema nervioso central es una neoplasia infrecuente y de difícil diagnóstico, con presentación típica como masa parenquimatosa supratentorial⁽¹⁾. Sin embargo, el linfoma primario meníngeo del SNC, definido por afectación exclusiva de leptomeninges sin lesiones intracerebrales ni sistémicas, es una entidad muy rara con casos anecdóticos publicados⁽²⁾.

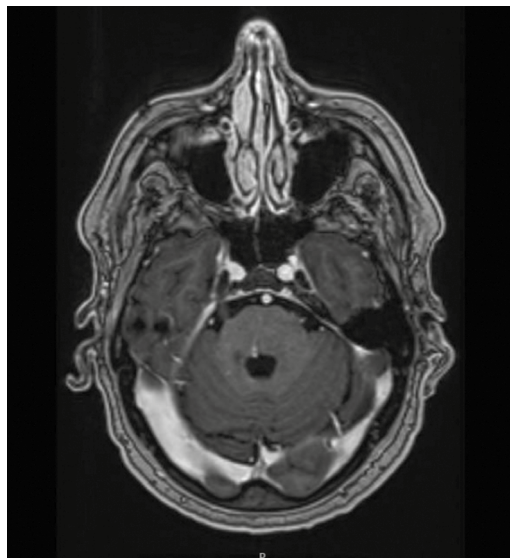


Figura 2. RM de cráneo secuencia T1 con gadolinio de mayo de 2025: se observa desaparición de los realces patológicos previos.

Clínicamente se presenta como una meningitis crónica linfocitaria, con cefalea, hipertensión intracraneal y afectación de pares craneales, especialmente en mayores inmunocompetentes. El diagnóstico diferencial incluye causas infecciosas como la tuberculosis, enfermedades inflamatorias como la neurosarcoidosis y otras neoplasias meníngeas como la carcinomatosis leptomeníngea⁽¹⁾.

El estudio del LCR puede orientar, pero la citología convencional tiene baja sensibilidad (hasta el 70% de falsos negativos), especialmente en fases iniciales o con bajo volumen tumoral. En este contexto, la citometría de flujo se ha consolidado como una herramienta de alta sensibilidad y especificidad para la detección de poblaciones clonales de linfocitos B, permitiendo establecer un diagnóstico con criterios objetivos incluso sin biopsia^(3,4).

En nuestro caso, la detección de una población B monoclonal en el LCR, junto con el realce leptomeníngeo en la RM y la ausencia de enfermedad sistémica, permitió diagnosticar con fiabilidad un linfoma primario meníngeo del SNC, evitando una biopsia neuroquirúrgica que, por la localización de la lesión de nuestro paciente, hubiera resultado imposible sin asumir riesgos muy elevados.

El tratamiento de elección se basa en altas dosis de metotrexato, con o sin rituximab, asociado a quimioterapia intratecal. La respuesta puede ser buena si se instaura tratamiento precoz⁽⁵⁾.

Este caso refuerza la importancia de realizar citometría de flujo en todo paciente con meningitis linfocitaria no filiada y hallazgos radiológicos sospechosos, como realce leptomeníngeo difuso. Es una herramienta diagnóstica clave, rápida, accesible y con gran impacto clínico.

CONCLUSIONES

El linfoma primario meníngeo del SNC es una forma rara de linfoma del sistema nervioso central que puede simular una meningitis crónica. La citometría de flujo del LCR permite detectar clonalidad B con alta sensibilidad, y puede ser diagnóstica sin necesidad de biopsia quirúrgica invasiva. Ante un patrón de realce leptomeníngeo sin otras localizaciones tumorales, la citometría de flujo debe considerarse de

forma sistemática ya que su implementación precoz permite acortar el tiempo diagnóstico, iniciar tratamiento específico y mejorar el pronóstico del paciente.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los participantes para la publicación de los detalles de su caso médico y las imágenes que lo acompañan.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores no tienen ningún conflicto de interés que declarar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grommes C, Rubenstein JL, DeAngelis LM, Ferreri AJM. Primary CNS Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2021; 39(24): 2889-901.
2. Villano JL, Koshy M, Shaikh H, Dolecek TA, McCarthy BJ. Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. *Br J Cancer*. 2011; 105(9): 1414-8.
3. Freeman BD, Sandoval-Sus JD, Velasquez R, et al. Primary leptomeningeal lymphoma: clinical features and outcomes. *Leuk Lymphoma*. 2020; 61(9): 2152-9.
4. Kothari P, Herlopian A, Katz JM, et al. Utility of flow cytometry in diagnosing primary central nervous system lymphoma. *J Clin Neurosci*. 2015; 22(3): 564-7.
5. Deckert M, Paulus W, Kluin PM. Primary lymphoma of the central nervous system—a diagnostic challenge. *Hematol Oncol*. 2014; 32(2): 57-60.

Seizure-like phenomena en contexto de sedación con propofol tras parada cardiorrespiratoria recuperada: a propósito de un caso



Ignacio Ruiz Salcedo, Víctor Carmona Bravo,
Isidro Perez Vizuite

RESUMEN

Los movimientos mioclónicos en pacientes críticos suelen orientar hacia entidades graves como encefalopatía hipóxica o estatus epiléptico, lo que conlleva un enfoque diagnóstico-terapéutico agresivo. No obstante, existe un cuadro infradiagnosticado, los *seizure-like phenomena* (SLP) inducidos por propofol, que imitan clínicamente un estatus mioclónico sin correlato electroencefalográfico epileptiforme, con implicaciones terapéuticas radicalmente distintas.

Presentamos el caso de un varón de 54 años con antecedentes de dislipemia y obesidad, que sufre una parada cardiorrespiratoria por fibrilación ventricular reanimada con éxito en cuatro minutos. Fue diagnosticado de síndrome coronario agudo con enfermedad coronaria bivaso, sometido a intervención percutánea y posteriormente ingresado en cuidados intensivos por shock cardiogénico refractario, requiriendo soporte con ECMO, múltiples fármacos vasoactivos e intubaciones bajo sedación con propofol. A los 4 días del ingreso, durante ventana neurológica, se observaron movimientos mioclónicos

generalizados, predominantemente en extremidades superiores, exacerbados por estímulos táctiles, sin focalidad neurológica evidente.

El estudio complementario mediante RM craneal no evidenció signos de encefalopatía hipóxico-isquémica y el electroencefalograma no mostró actividad epileptiforme. La ausencia de respuesta a fármacos anticrisis (FAC) y la resolución progresiva tras la retirada de propofol y sustitución por dexmedetomidina, junto con la evolución neurológica favorable, orientaron el diagnóstico hacia un SLP inducido por propofol. La fisiopatología postulada se basa en un desequilibrio dosis-dependiente en la acción del propofol sobre receptores glicinérgicos subcorticales y espinales, especialmente en pacientes con alto índice de masa corporal.

Este caso subraya la importancia de identificar correctamente los SLP, diferenciándolos de otras causas de mioclonías en pacientes neurocríticos como el estatus epiléptico o la encefalopatía postanóxica de Lance-Adams. Reconocer su naturaleza no epiléptica evita tratamientos agresivos innecesarios, permite una desescalada terapéutica

segura y puede favorecer la recuperación neurológica.

PALABRAS CLAVE

Propofol, mioclonías, epilepsia, encefalopatía.

INTRODUCCIÓN

Los movimientos mioclónicos en pacientes neurocríticos suelen asociarse a encefalopatía hipóxica o estatus epiléptico. Sin embargo, existe una entidad infradiagnosticada conocida como *seizure-like phenomena* inducida por propofol, en la que el sustrato no es epiléptico y el tratamiento difiere radicalmente. Identificar correctamente estos cuadros puede evitar sobremedicación y acelerar la recuperación neurológica.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Anamnesis

Varón de 54 años con excelente calidad de vida y antecedentes personales ex-tabaquismo de 1 paquete/día, obesidad y dislipemia sin tratamiento.

El 24 de julio de 2024 sufre una parada cardiorrespiratoria extrahospitalaria, recuperada en cuatro minutos tras siete descargas eléctricas por fibrilación ventricular, seguida de taquicardia ventricular que requirió una descarga adicional. El evento se encuadra en el contexto de un síndrome coronario agudo con elevación del ST Killip-Kimball IV, en el marco de una enfermedad coronaria bivaso. Se realiza intervención percutánea sobre la arteria descendente anterior con stent, tromboaspiración y técnica de *kissing balloon*. La arteria coronaria derecha queda pendiente de tratamiento en segundo tiempo. El paciente presenta fracción de eyección

del ventrículo izquierdo (FEVI) severamente deprimida (10%) con acinesia anterior.

A lo largo del ingreso en la Unidad de Cuidados Coronarios, el paciente experimenta inestabilidad hemodinámica y cardiorrespiratoria, evolucionando a shock cardiogénico refractario que requiere ECMO, múltiples fármacos vasoactivos, cardioversión eléctrica y múltiples intubaciones (usando como anestésico el propofol a dosis de inducción [2 mg/kg/h]). En las ventanas neurológicas realizadas tras retirada de sedación, se constata buen nivel de conciencia, sin focalidad neurológica evidente hasta el cuarto día de ingreso, momento en que contactan con Neurología al objetivar movimientos involuntarios.

Exploración física

Paciente sedoanalgesiado. Destacan movimientos involuntarios congruentes con mioclonías generalizadas, de elevada frecuencia con escasa amplitud y duración, predominantemente en extremidades superiores y axiales, desencadenados por estímulos cinéticos, táctiles e incluso con cambios de temperatura corporal (durante hipotermia terapéutica post PCR). No se identifican signos de focalidad neurológica franca. Presenta espasticidad y reflejos osteotendinosos exaltados pero simétricos a nivel crural, signos compatibles con piramidismo leve.

Tras la retirada progresiva de anestesia (en un primer momento propofol, en un segundo tiempo dexmedetomidina y remifentanilo), la última exploración revela paciente somnoliento, parcialmente desorientado, sin signos motores involuntarios activos ni focalidad neurológica evidente, aunque con sos-



Figura 1. Montaje bipolar longitudinal. Actividad bioeléctrica de base anormal caracterizada por un enlentecimiento generalizado continuo de predominio anterior más o menos simétrico en rango delta a 1-1,5 Hz de amplitud 10-40 mcV. No se aprecia actividad epileptiforme. Compatible con encefalopatía moderada.

pecha de polineuropatía del paciente crítico. Presenta hipofonía, cierta lentitud motora y pobre respuesta sensitiva simétrica al dolor.

Pruebas complementarias

Se realizaron las siguientes pruebas complementarias:

- Gasometría y bioquímica: lactato elevado inicialmente (6,9 mmol/L), que se normaliza rápidamente. Hipo-hipernatremia leves en distintos momentos del ingreso. Anemia progresiva en rango no transfusional.
- Neuroimagen: dos TC craneales sin hallazgos patológicos y RM cráneo sin signos de encefalopatía hipóxico-isquémica.
- Electroencefalograma en vigilia: datos de encefalopatía moderada sin actividad epileptiforme a las 24 horas

del inicio de la clínica motora, bajo anestesia y tratamiento anticrisis.

- Ecocardiografía transtorácica y transesofágica: disfunción ventricular izquierda severa sin derrame pericárdico. No se identifican trombos intracavitarios ni defectos del septo interauricular.

Diagnóstico

Tras completar el estudio, se planteó el diagnóstico de mioclonías generalizadas tras administración de propofol a dosis de inducción, con resolución tras retirada del mismo, sugestivo de *seizure-like phenomena* (SLP) inducido por propofol.

Tratamiento y evolución

El tratamiento inicial se basó en la administración de FAC (levetiracetam,

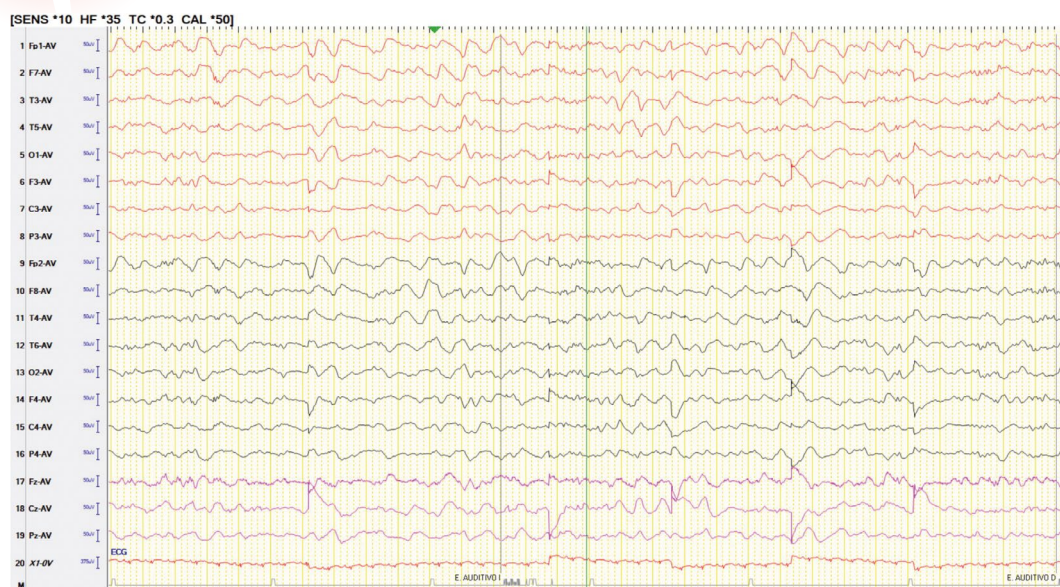


Figura 2. Montaje monopolar con referencia a la media. Actividad bioeléctrica de base anormal caracterizada por un enlentecimiento generalizado continuo de predominio anterior más o menos simétrico en rango delta a 1-1,5 Hz de amplitud 10-40 mV. Reactividad reducida ante el estímulo auditivo aplicado bilateralmente. No se aprecia actividad epileptiforme. Compatible con encefalopatía moderada.

lacosamida, acetazolamida) y sedoanalgesia con propofol, midazolam y remifentanilo. Ante la sospecha de mioclonías subcorticales secundarias de origen inducido por propofol, se introdujo dexmedetomidina, con mejoría clínica. Asimismo, se inició la retirada progresiva de propofol y posteriormente de los FAC, manteniéndose en monoterapia con levetiracetam, dada su ausencia de cardiotoxicidad.

La evolución clínica neurológica ha sido favorable, con desaparición progresiva de los movimientos anómalos. El paciente fue mejorando hasta quedar afebril, sin alteraciones motoras involuntarias, con tendencia a la mejoría cognitiva y motora progresiva. Se realizó RM cráneo de control que no mostró hallazgos de interés y nuevo electroen-

cefalograma que descartó actividad epileptiforme.

DISCUSIÓN

El caso presentado ilustra un fenómeno neurológico poco frecuente pero relevante en el contexto de pacientes neurocríticos: los SLP inducidos por propofol. Estos se caracterizan por episodios de movimientos involuntarios focales o generalizados de distinta semiología (mioclonía, temblor, postura tónica o coreico-distónica, entre otros) sin traducción electroencefalográfica epileptiforme, frecuentemente desencadenados por estímulos externos y asociados al uso de dosis bajas (inducción) o durante la suspensión progresiva del mismo.

La fisiopatología aún no está completamente elucidada, aunque se ha

postulado una disfunción del sistema inhibitor glicinérgico en estructuras subcorticales y espinales, con un desequilibrio dosis-dependiente entre los efectos agonistas y antagonistas del propofol sobre los receptores de glicina. El carácter lipofílico del fármaco podría explicar la persistencia de los síntomas tras su retirada, especialmente en pacientes obesos.

El diagnóstico diferencial incluye la encefalopatía hipóxico-isquémica, el estatus epiléptico mioclónico y los trastornos del movimiento inducidos por fármacos o causas metabólicas. En este paciente, existían varios datos que sugerían firmemente un origen subcortical no epiléptico como eran la ausencia de signos estructurales cerebrales en neuroimagen, la recuperación neurológica progresiva en el contexto de una parada cardiorrespiratoria de corta duración sin otra focalidad más allá de las mioclonías, la falta de correlato electroencefalográfico epileptiforme sin mejoría de los movimientos con FAC así como el correlato temporal con la dosis de inducción y fin del uso del propofol. El control sintomático mediante dexmedetomidina, más allá de su utilidad como sedante en pacientes críticos, destaca como estrategia terapéutica útil en estos casos.

Resulta, por tanto, importante realizar diagnóstico diferencial amplio en pacientes con movimientos involuntarios tras sufrimiento hipóxico-isquémico, debiendo descartarse mioclonías epilépticas de origen cortical secundarias a lesiones isquémicas, así como mioclonías subcorticales de Lance-Adams, entre otras. Dentro del

espectro de mioclonías generalizadas, el reconocimiento clínico de los SLP en unidades de cuidados intensivos, especialmente en pacientes expuestos a propofol a dosis de inducción, es de vital importancia de cara a evitar iatrogenia.

DECLARACIÓN ÉTICA/ CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se obtuvo consentimiento informado por escrito por parte de la paciente para la publicación de su caso clínico y las imágenes que lo acompañan. No se ha requerido aprobación ética específica al tratarse de un estudio de caso clínico no intervencionista.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores no tienen ningún conflicto de interés que declarar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Walder B, Tramèr MR, Seeck M. Seizure-like phenomena and propofol: a systematic review. *Neurology*. 2002; 58(9): 1327-32.
2. Li Y, Shuai B, Liu J, Wu L. Propofol induced seizure-like phenomena: A case report and literature review. *Asian J Surg*. 2023; 46(9): 3822-4.
3. Hickey KS, Martin DF, Chuidian FX. Propofol-induced seizure-like phenomena. *J Emerg Med*. 2005; 29(4): 447-9.
4. Kim SH, Kim YI, Kim SH, Choi YC. A case of propofol-induced delayed-onset refractory myoclonic seizures. *J Clin Neurol*. 2007; 3(3): 154-7.
5. Fernando SM, Fitzpatrick T, Hurdle H, Anand A, Skinner CR, Boyd KU, et al. Recurrent non-epileptiform seizure-like phenomena secondary to propofol administration. *Can J Anaesth*. 2017; 64(8): 783-5.

SARS-CoV-2 como agente neurocardiotrópico: reporte de un caso con miopericarditis y mielitis hemorrágica



13

Adelaida Cuenca Relinque, Álvaro Laviana Marín,
Víctor Carmona Bravo

RESUMEN

La infección por SARS-CoV-2 ha demostrado un amplio espectro de manifestaciones extrapulmonares, incluyendo complicaciones neurológicas tanto centrales como periféricas. Presentamos el caso de una mujer joven sin antecedentes de interés, que debutó con dolor torácico agudo por una miopericarditis fulminante y, de forma concomitante, desarrolló una mielitis aguda con transformación hemorrágica, en el contexto de infección activa por SARS-CoV-2. La neuroimagen reveló una lesión focal intramedular con señal sugestiva de componente inflamatorio y hemorragia, mientras que el LCR mostró hiperproteínorraquia sin pleocitosis ni signos de infección bacteriana o viral activa. Se descartaron causas autoinmunes. La paciente evolucionó favorablemente tras tratamiento dirigido y rehabilitación neurológica intensiva, aunque persistieron secuelas neurológicas leves a moderadas. Este caso destaca la importancia de considerar manifestaciones neurológicas graves asociadas a la COVID-19, incluso en ausencia de afectación respiratoria, así como la necesidad de un abordaje multidisciplinar precoz.

PALABRAS CLAVE

SARS-CoV-2, neuroinfección, paraparesia aguda.

INTRODUCCIÓN

Mujer de 33 años con antecedentes personales de hipotiroidismo primario no autoinmune, agenesia renal derecha y endometriosis ovárica, en tratamiento con levotiroxina y anticonceptivos.

Consulta en Urgencias por cuadro de dolor precordial punzante aislado, irradiado a región interescapular y mandíbula. Durante la espera de resultados analíticos, comienza con un cuadro agudo caracterizado por incapacidad para movilizar los miembros inferiores, con parestesias, afectación de la marcha y retención urinaria, sin referir ningún otro tipo de clínica neurológica ni sistémica. No fiebre, clínica infecciosa ni traumatismos concomitantes. A destacar, hija de 7 meses con reciente infección por SARS-CoV-2.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Balance motor de miembros inferiores (D/I): flexores de cadera 5/4+, extensores de rodilla 5/4, dorsiflexores de tobillo 5/2, plantiflexores de tobillo

5/4, extensores del primer dedo 5/1. ROT rotulianos abolidos, con aquíleos hipoactivos y resto normales. No Hoffman. RCP extensor bilateral. Hipoestesia tactoalgésica parcheada con un nivel sensitivo T5, con respeto de la sensibilidad profunda. No afectación de funciones superiores, pares craneales, balance muscular en miembros superiores ni coordinación.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En Urgencias:

- Análisis sanguíneo: hemograma, coagulación normal, bioquímica, perfil renal e iones normales. Troponina I 10.746 ng/L. PCR 2,8. D-dímero negativo.
- PCR SARS-CoV-2 positiva a 33,3 ciclos.
- Rx de tórax sin alteraciones.
- ECG: ritmo sinusal a 105 lpm, eje izquierdo, PR normal. QRS estrecho con onda T aplanada en I, negativa en AVL. QS en VI-V3, mínima R en V3.
- Estudio LCR: hiperproteínorraquia moderada 116 mg/dL, con celularidad normal, ausencia de consumo de glucosa y microbiología negativa.
- AngioTC de aorta: ligero derrame pericárdico, como único hallazgo.
- Ecocardiografía: disfunción severa del ventrículo izquierdo.

Entre los hallazgos, destaca movilización enzimática extrema y disfunción severa de VI por lo que, ante la sospecha de miopericarditis aguda, ingresa en la Unidad de Coronarias. Se descartó de forma urgente síndrome aórtico agudo tras angioTAC de aorta.

Durante el ingreso:

- Estudio LCR: autoinmunidad negativa.
- Analítica sanguínea: autoinmunidad y serologías negativas.

- ENG-EMG de MMSS y MMII: estudio neurofisiológico dentro de parámetros normales.
- RM de cráneo con Gd dentro de la normalidad.
- RMN medular completa con gadolinio (Fig. 1): lesión focal intramedular a nivel D6-D7 de morfología ovoide centromedular con edema circundante que se extiende hasta D2 y que muestra señal heterogénea (hiper/iso) en secuencia T1 e hipointensa en secuencia T2.

DIAGNÓSTICO

Cuadro de instauración aguda de paraparesia asimétrica con nivel sensitivo T5 y disfunción esfinteriana en contexto de insuficiencia cardíaca aguda con disfunción severa de VI por miopericarditis aguda secundaria a infección activa por SARS-CoV-2. Dada la clínica neurológica aguda junto con lesión focal intramedular hiperintensa en T1 evidenciada en neuroimagen y títulos altos en PCR de SARS-CoV-2, se concluyó diagnóstico final de mielitis longitudinalmente extensa aguda infecciosa con transformación hemorrágica focal.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Inicialmente, fue ingresada en la Unidad de Coronarias por miopericarditis aguda con necesidad de soporte vasoactivo por fallo cardíaco fulminante. Se instauró tratamiento específico frente a la COVID-19 con remdesivir durante siete días, junto con dexametasona a dosis elevadas y fisioterapia intensiva.

Desde el punto de vista cardiológico, presentó una evolución favorable, permitiendo la retirada progresiva de amins con recuperación de estabili-

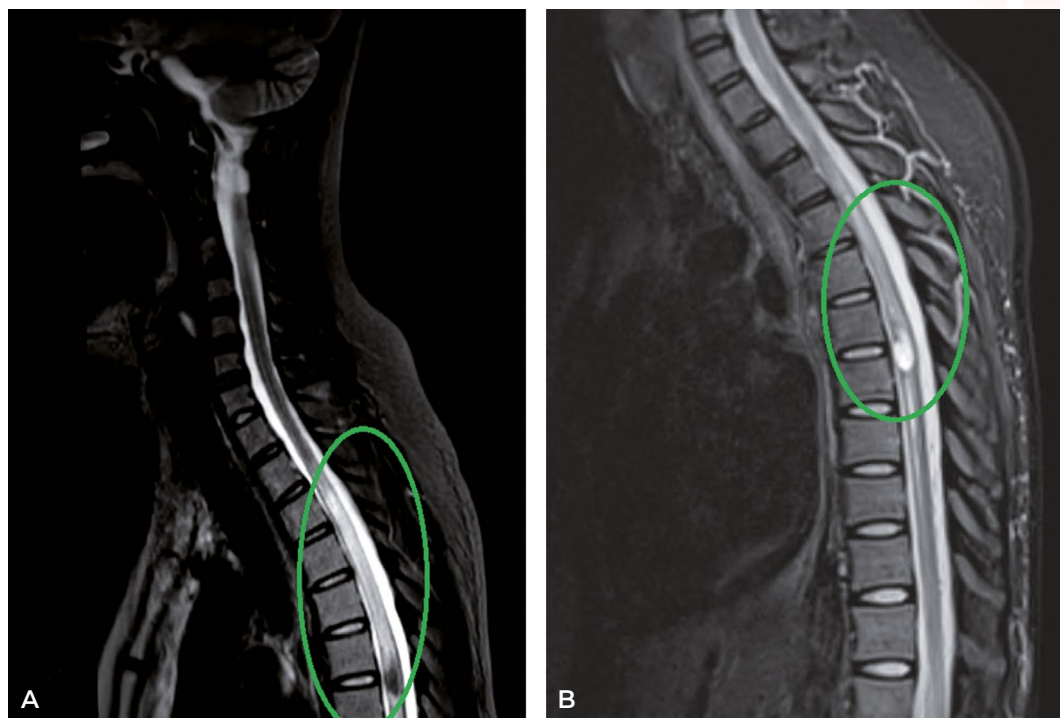


Figura 1. Resonancia magnética medular en secuencia STIR (A) y T1 sagitales sin gadolinio (B). Se aprecia una lesión hiperintensa centromedular longitudinalmente extensa desde D2 a D7 en STIR sagital con foco de señal heterogénea predominantemente hiperintensa a nivel D6-D7 en T1 sagital sin contraste, compatible con mielitis dorsal con transformación hemorrágica.

dad hemodinámica y función cardíaca. A las 72 horas, se trasladó a planta de Medicina Interna para continuidad asistencial y estudio con el resto de pruebas complementarias. No presentó complicaciones sistémicas durante el ingreso.

Posteriormente, fue derivada a la Unidad de Lesionados Medulares, donde se observó una mejoría neurológica progresiva. Al alta, la paciente era capaz de deambular sin ayudas técnicas en distancias cortas, y con bastón para distancias más largas. A nivel esfinteriano, se logró retirada de los cateterismos intermitentes.

DISCUSIÓN

Nuestra paciente, sin antecedentes reseñables, presentó una forma atípica de presentación de la infección por SARS-CoV-2, con afectación neurológica predominante. Aunque el cuadro clínico habitual de la COVID-19 es principalmente respiratorio, en una proporción no desdeñable de casos pueden aparecer manifestaciones neurológicas, que se explicarían por dos vías de acceso al sistema nervioso central: hematógena y transneuronal. La vía hematógena puede deberse a la tormenta de citoquinas, al enlentecimiento de la circulación y a la infección de las células

mieloides. Por su parte, la vía transneuronal implica la infección de neuronas periféricas que permiten el acceso del virus al SNC.

Las manifestaciones neurológicas de la COVID-19 han sido descritas en hasta un 36,8% de los pacientes, afectando tanto al sistema nervioso central como periférico. Entre las más frecuentes, se incluyen la cefalea y mialgias; en pacientes de edad avanzada, puede presentarse encefalopatía como complicación común. También se han documentado crisis epilépticas, encefalitis (tipo ADEM o límbica), ictus isquémicos por el estado protrombótico y diversos síndromes del espectro Guillain-Barré. La encefalitis viral clásica, en cambio, es infrecuente. No se ha demostrado una correlación entre la gravedad de la clínica sistémica de la infección y la aparición de manifestaciones neurológicas.

En cuanto a las manifestaciones medulares, se ha demostrado asociación entre las COVID-19 y distintos tipos de mielopatías. Los ganglios de la raíz dorsal expresan receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2, facilitando así la entrada del virus a la médula espinal. Entre los trastornos descritos, se incluyen: mielitis transversa aguda (la más frecuente), mielitis hemorrágica, mielitis necrosante aguda, mielopatía hipóxica, mielitis asociada a anticuerpos contra la glicoproteína de oligodendrocitos de mielina (MOG), trastorno del espectro de la neuromielitis óptica y absceso epidural.

La mielitis transversa aguda parainfecciosa en el contexto de la COVID-19 suele presentarse con retención urinaria y debilidad en las extremidades inferiores. Ante la sospecha clínica, se recomienda realizar RMN medular,

que incluyan secuencias de eco de gradiente para detectar hemorragia.

Actualmente no existe un tratamiento específico y eficaz para la mielitis asociada a la COVID-19, y muchos pacientes quedan con secuelas neurológicas significativas.

En definitiva, la mielitis infecciosa asociada a SARS-CoV-2 es una complicación poco frecuente, pero debe ser tenida en cuenta ante la aparición de signos y síntomas compatibles con mielopatía, incluso en pacientes sin clínica respiratoria evidente.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se obtuvo el consentimiento informado del paciente para la publicación del caso e imágenes.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores no tienen ningún conflicto de interés en declarar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Garg RK, Paliwal VK, Gupta A. Spinal cord involvement in COVID-19: A review. *J Spinal Cord Med.* 2023; 46(3): 390-404. <https://doi.org/10.1080/10790268.2021.1888022>.
2. Sriwastava S, Tandon M, Podury S, Prasad A, Wen S, Guthrie G, et al. COVID-19 and neuroinflammation: a literature review of relevant neuroimaging and CSF markers in central nervous system inflammatory disorders from SARS-CoV-2. *J Neurol.* 2021; 268(12): 4448-78. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10611-9>.
3. Toljan K, Mahadeen A, Amin M, Rensel M, Jones SE, Ontaneda D, et al. Pearls & Oy-sters: Hemorrhagic myelitis following SARS-CoV-2 Infection. *Neurology.* 2023; 101(6): e672-6. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207213>.

Encefalitis antiGAD65 y miastenia-miositis-miocarditis seropositiva, doble síndrome paraneoplásico secundario a timoma



Francisco José Hernández Chamorro,
Antonio Cristóbal Luque Ambrosiani,
Francisco José Hernández Ramo

RESUMEN

Mujer de 41 años, sin antecedentes de interés que ingresa por cuadro miasteniforme generalizado de inicio bulbar de semanas de evolución requiriendo de almohadas para dormir por la noche y dificultades para deglución de líquidos. Además de exploración compatible con cuadro miasteniforme se detecta en Urgencias elevaciones de CPK (1.336). Se inician corticoides a 1 mg/kg, inmunoglobulinas G IV y piri-dostigmina. Durante estudio hospitalario (ENG con decremento entre 1º y 4º potencial en estimulación repetitiva a 10 Hz y antiACh+ > 69 mmol) deterioro respiratorio que obliga a intubar e ingresar en UCI (insuficiencia respiratoria hipercápnica con trabajo abdominal, aumento de ptosis palpebral y debilidad). Troponinas (2.160 mmol) y CPK levadas (2.500). Por cuadro de miastenia-miositis-miocarditis inicia plasmaféresis y megabolos de corticoides (1 g por 5 días). Biopsia muscular confirma patrón anatomopatológico de poli-miositis. AngioTC de tórax en UCI para descartar TEP detecta timoma, entidad reportada como origen del cuadro en

ausencia de toma de inhibidores de *check point*. Ya estabilizada cardiorrespiratoriamente pasa a planta. Sufre bajo nivel de consciencia que impresiona de estado postcrítico. Se inicia levetiracetam. En electroencefalograma crisis eléctricas muy frecuentes y en RM imagen compatible con encefalitis límbica. Tras recuperar nivel de consciencia muy marcada fasia y déficit mnésicos que no mejoran con pista. Nueva pauta de plasmaféresis 5 sesiones, rituximab, así como cirugía del timoma (resección completa en controles) con escalada de antiepilépticos por mal control de crisis del lenguaje y cognitivas (se añade lacosamida y perampanel a dosis plena). Se detecta GAD65 en suero (> 24.000 U/L). Ante persistencia de crisis clínicas y eléctricas se añade ciclofosfamida IV tras protección ovárica. Posterior estabilización clínica y analítica logrando alta domiciliaria. Múltiples ingresos los meses posteriores por epilepsia anti-GAD65 refractaria mandatoria de escalada a cenobamato y añadir hasta 7 g de dosis acumulada de ciclofosfamida en ocho meses. La paciente queda con déficit mnésico severo que obliga a asig-

nar tutorización legal del estado. Pauta semestral de rituximab y plasmaféresis mensual para control, si bien persisten crisis eléctricas frecuentes en todos los EEG de control. En conclusión, el timoma como estimulador inmune ha generado dos cuadros paraneoplásicos poco frecuentes de forma simultánea. A pesar de optimización del tratamiento y resección tumoral queda con epilepsia antiGAD65 que limita severamente su vida diaria.

PALABRAS CLAVE

Encefalitis, timoma, GAD65, paraneoplásico, inmunoterapia.

INTRODUCCIÓN

La presencia de un cuadro de miastenia-miositis-miocarditis en ausencia de toma de inhibidores de *check point* obliga a considerar causa paraneoplásica, siendo el timoma la entidad reportada en la literatura. La encefalitis límbica y epilepsia antiGAD65 asociada a timoma es una entidad refractaria a pesar de optimización del tratamiento.

INFORME DE CASO

Mujer de 44 años:

- No alergias medicamentosas.
- Exconsumo 2,3 UBE/día.
- Obesidad mórbida intervenida en 2023 de *sleeve* gástrico. Pérdida de 70 kg desde entonces. Ha mantenido normopeso.
- Natural de Colombia, reside en España. Problemas de vivienda.
- No antecedentes de consanguinidad familiar.
- Tratamientos activos: lorazepam 1 mg/24 h. Quetiapina 25 mg/24 h. Omeprazol 20 mg/34 h. Calcio. Tardyferon diario.

Anamnesis

En mayo de 2024 comienza con disfagia mixta mayor a líquidos que a sólidos logrando mantener dieta aunque con dificultades. Ya valorada ambulatoriamente por digestivo donde realizan: gastroscopia, pHmetría, manometría esofágica y TC sc craneal normales. Se mantiene los siguientes meses estable con ciertas fluctuaciones leves que no impiden vida diaria.

En agosto de 2024 durante 14 días presenta progresión de disfagia llegando a expulsar líquido por la nariz al deglutir. Se suma hipofonía, dificultad para mantener cuello erguido, debilidad generalizada de las cuatro extremidades que le condiciona la vida cotidiana (subir y bajar escaleras, caída de cabeza), aumento de almohadas por sensación disneica nocturna y visión doble fluctuante que se soluciona con oclusión monocular.

Exploración física

Exotropía de OD sin diplopía en basal ni tras fatigabilidad. No ptosis. Debilidad facial leve. Disfonía marcada que se agrava conforme aumenta el discurso. Balance motor: flexor de cuello 3/5 que se fatiga sin tolerar 20 repeticiones. 3+/5 proximal de cuatro extremidades con 3/5 tras fatigabilidad (20 repeticiones). Sensitivo, dismetría, ROT normales. Mejoría leve tras test de piridostigmina a los 45 minutos.

Pruebas iniciales en Urgencias

- Analítica: AST 337, ALT 222, CPK 1.336, LDH 675 UI/L. Función renal conservada. Hemograma, coagulación y reactantes de fase aguda en rango.
- TC sc craneal normal.

Evolución

Se decide ingreso para estudio de cuadro miasteniforme vs. miopatía por elevación de CPK. El tratamiento inicial consta de piridostigmina, corticoides a 60 mg/24 h e inmunoglobulinas IV por 5 días. Se obtienen resultados de ENG compatible con enfermedad de placa motora así como positividad de antiacetilcolina en suero. Pendientes de realizar biopsia muscular por elevación de CPK. Sin embargo y a pesar de mejoría de síntomas miasteniformes comienza a presentar disnea con movilización de musculatura accesoria y retención de carbónico en gasometría que obligan a ingreso en UCI con ventilación mecánica no invasiva y posteriormente ITO. Se solicita angioTC de tórax urgente para descartar TEP, siendo negativo para esta entidad pero se encuentra una masa mediastínica no invasiva compatible con timoma y niveles de troponinas y CPK elevadas. Se revisa la literatura con casos reportados de tríada miastenia-miositis-miocarditis secundarios a timoma, la presencia de antiACh es compatible también con la presencia de timoma. Biopsia posterior revela infiltrado inflamatorio muscular tipo polimiositis. Se escala inmunoterapia a plasmaféresis urgente y megabolos de corticoides 1 g IV por 5 días. Se plantea cirugía una vez estabilizada la paciente. Mejoría hasta normalización de troponinas y CPK en días siguientes con RM cardíaca con ligero edema pericárdico y ecocardiografía sin alteraciones significativas. Puede bajar a planta, donde tras 24 horas sufre un bajo nivel de consciencia. Impresiona de postcrítico, se inicia lacosamida y se realiza electroencefalograma y RM urgente con multitud de crisis eléctricas de topografía temporal bilateral e

imagen compatible con encefalitis límbica. En fases intercríticas afasia y déficit mnésicos significativos. Se realiza nueva tanda de plasmaféresis y megabolos de corticoides así como inicio de rituximab y escalada progresiva de anticomiciales (lacosamida, levetiracetam y perampamel a dosis plenas). Se detectan títulos de antiGAD65 > 24.000 U/L en suero, con posterior confirmación de síntesis intratecal en LCR. Con la paciente estabilizada se procede a cirugía preferente en hospitalización de timoma. Tras ello mejoría clínica y eléctrica de las crisis, logrando alta de la paciente. En los meses posteriores repetidos reingresos por olvidos en toma de medicación y descompensación de clínica miasteniforme y epiléptica que obligan a retomar plasmaféresis periódica así como ciclofosfamida 1 g por 7 meses. La paciente logra estabilizarse, quedando con déficit mnésico severo. Mantenimiento con rituximab cada 6 meses y plasmaféresis mensual y polifarmacia de anticomiciales, incluyendo cenobamato.

Pruebas más destacadas en Hospitalización

- EMC 22/8/23: neurografía sensitiva correcta. Neurografía motora con amplitudes de CMAP disminuidas de forma generalizada con latencias y velocidades de conducción conservadas. Decremento en estimulación repetitiva 10 Hz en ADM y deltoides.
- Ig antiACh 69,00 nmol.
- Seriación de enzimas musculares con pico en 2.500 CPK y troponinas de 2.160.
- RM cardíaca: edema miocárdico.
- AngioTC tórax: no evidencia de déficit de repleción en arterias pulmonares. Imagen mediastínica sin CC

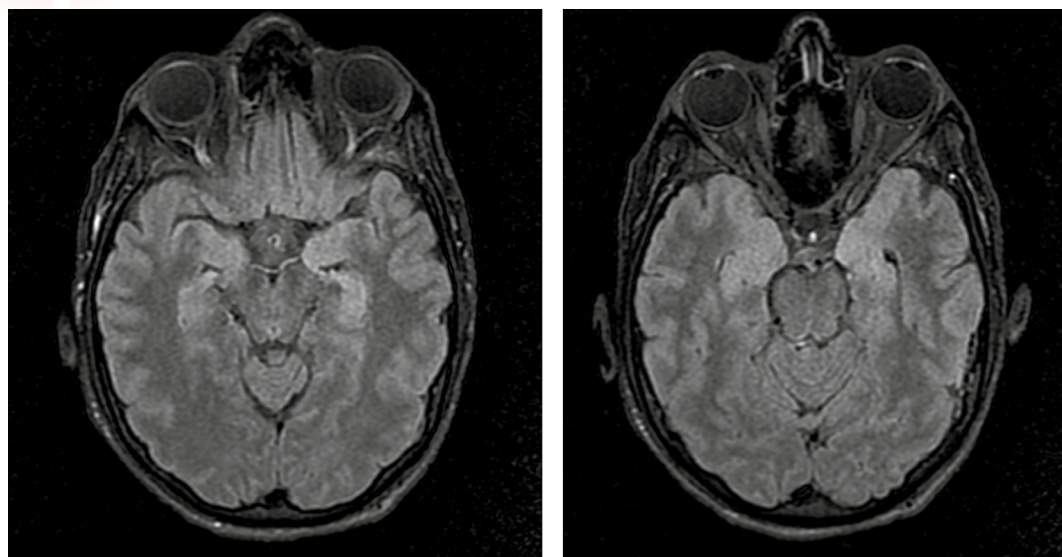


Figura 1. RM en secuencias FLAIR que muestra hiperintensidad hipocampal bilateral.

compatible con timoma sin invasión de estructuras adyacentes.

- Biopsia muscular: infiltrado inflamatorio compatible con patrón de polimiositis.
- RM sc craneal: hiperintensidades bilaterales en ambas regiones mesiales temporales (Fig. 1).
- EEG seriados: enlentecimiento difuso con puntas temporales derechas aisladas ocasionales. Se registran crisis eléctrica (no clínica evidente) frontotemporal bilateral de predominio izquierdo de 20 segundos de duración.
- AntiGAD65 > 24.000 en inmunoblot (suero). Se aprecia reactividad citoplasmática con patrón compatible con GAD65 en inmunohistoquímica de LCR.

DISCUSIÓN/CONCLUSIÓN

Ante la positividad de anticuerpos específicos (en este caso antiACh + y

GAD65) en relación con un síndrome neurológico siempre debemos plantearnos el origen paraneoplásico como una posibilidad. Nos encontramos ante dos síndromes paraneoplásicos raros que se presentan con el timoma como gatillo o *trigger* inmunológico. La asociación entre GAD65, si bien en menos del 20% de los casos, está bien documentada en la literatura. Por otro lado, la presencia de un síndrome miastenia-miositis-miocarditis asociado a este tumor solo se ha reportado en contados casos en la literatura, al contrario que la presencia de antiACh, marcador no solo de miastenia sino de timoma bien conocido. El papel del antiGAD65 en los síndromes neurológicos es muy discutido, sin embargo, en este caso se ha objetivado la síntesis intratecal en LCR que es el *gold standard* para poder atribuir los cuadros neurológicos bien documentados a esta entidad. El control con inmunoterapia y cirugía resectiva tumoral

es cardinal para el control sintomático, debiéndose escalar el tratamiento sin demora. A pesar de ello la refractariedad de cuadros como la epilepsia anti-GAD65 puede dejar graves secuelas en la paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Graus F, Saiz A, Dalmau J. GAD antibodies in neurological disorders - insights and challenges. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2020; 16(7): 353-65. <http://dx.doi.org/10.1038/s41582-020-0359-x>.
2. Brown RL, Thomas-Black G, Garcia-Moreno H, Chou M, Fleszar Z, Zandi MS, et al. GAD antibodies in neurological disease: a critical evaluation of the utility and treatment implications of GAD antibodies in clinical practice. *J Neurol* [Internet]. 2025; 272(3): 222. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-025-12926-3>.
3. Jiang Y, Hou S, Zhang H, Zhang J, Guo H. Coexisting stiff limb syndrome, myositis, and myasthenia gravis in a patient with thymoma. *Can J Neurol Sci* [Internet]. 2023; 50(3): 472-4. <http://dx.doi.org/10.1017/cjn.2022.51>.
4. Huang C, Dai X, Liu J, Zhang Y, Yin B, Liu C, et al. Case report: Multi-antibody-positive myasthenia gravis concomitant myositis associated with thymoma. *Front Immunol* [Internet]. 2024; 15: 1423547. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2024.1423547>.
5. Dalakas MC. Stiff-person syndrome and related disorders - diagnosis, mechanisms and therapies. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2024; 20(10): 587-601. <http://dx.doi.org/10.1038/s41582-024-01012-3>.

Neumonitis intersticial no infecciosa inducida por rituximab en paciente con NMOSD AQP4+: un caso inédito



Pablo Hernández Vitorique, Ana Campos Villegas,
Virginia Delgado Gil

RESUMEN

Presentamos el caso de una mujer de 27 años con diagnóstico de trastorno del espectro de neuromielitis óptica (NMOSD) AQP4-IgG positivo. Inició con un episodio de mielitis transversa dorsal en julio de 2019, seguido de un segundo brote de neuritis óptica bilateral tres meses después. Tras la confirmación serológica, se instauró tratamiento con rituximab en pauta de inducción y mantenimiento cada seis meses, alcanzando un total de nueve ciclos hasta noviembre de 2023. Durante el tratamiento, no presentó nuevos brotes ni progresión radiológica.

En abril de 2024, acudió a Urgencias por fiebre persistente de 15 días sin síntomas respiratorios. Las pruebas de imagen mostraron infiltrados alveolares bilaterales con patrón en vidrio deslustrado, migratorios en estudios sucesivos. Ingresó con sospecha de neumonía atípica posiblemente secundaria a infección oportunista. Se realizó tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) que evidenció patrón intersticial no específico y se llevó a cabo fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar (LBA), que mostró pre-

dominio linfocitario y cociente CD4/CD8 bajo. Todas las pruebas microbiológicas fueron negativas, incluyendo virus respiratorios, CMV, *Pneumocystis jirovecii*, tuberculosis y hongos. Se trató con corticoterapia con excelente respuesta.

Ante la ausencia de patógenos, el patrón radiológico, el contexto de inmunosupresión por rituximab y la mejoría clínica tras corticoterapia, se consideró el diagnóstico de neumonitis intersticial no infecciosa secundaria a rituximab. Se suspendió el tratamiento biológico y se inició satralizumab como alternativa terapéutica, con buen control clínico posterior.

Este caso pone de manifiesto una complicación pulmonar poco frecuente pero potencialmente grave asociada a rituximab, cuya sospecha clínica resulta fundamental para un diagnóstico precoz. La exclusión de infecciones y la respuesta favorable a corticoides son claves en su identificación. Además, destaca la necesidad de considerar terapias alternativas con mejor perfil de seguridad pulmonar en pacientes con NMOSD que desarrollan efectos adversos graves al tratamiento de elección.

PALABRAS CLAVE

AQP4+, NMO, anti-CD20, rituximab, efectos adversos.

INTRODUCCIÓN

La neuromielitis óptica (NMO) y los trastornos del espectro de neuromielitis óptica (NMOSD) constituyen un grupo de enfermedades inflamatorias y desmielinizantes del sistema nervioso central (SNC), caracterizadas por la presencia de brotes de neuritis óptica y mielitis potencialmente severas entre otros síntomas. Estas entidades forman parte de las enfermedades neuro-inmunológicas mediadas por inmunoglobulina G (IgG), en cuyo origen se reconocen mecanismos autoinmunitarios mediados fundamentalmente por linfocitos B y anticuerpos patogénicos.

El hallazgo de autoanticuerpos específicos frente al canal de agua acuoporina-4 (AQP4-IgG), presente en los astrocitos del SNC, ha revolucionado la comprensión fisiopatológica del NMOSD. La identificación de este biomarcador ha facilitado tanto el diagnóstico como el desarrollo de terapias dirigidas.

Uno de los tratamientos con mayor uso en la práctica clínica para pacientes AQP4-IgG positivos es rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el antígeno CD20 de los linfocitos B. Su mecanismo de acción consiste en la depleción de células B circulantes, lo cual interfiere en la producción de AQP4-IgG y otras funciones inmunopatológicas mediadas por estas células. Su eficacia ha sido demostrada en múltiples cohortes retrospectivas y series clínicas, logrando una reducción significativa de la tasa de brotes y la progresión asociada a brotes en pacientes con NMOSD⁽¹⁾.

Sin embargo, a pesar de ser fármacos bien tolerados, los tratamientos biológicos como rituximab se asocian a una serie de efectos adversos, entre los que destacan las reacciones de infusión o las infecciones (especialmente del tracto respiratorio y urinario). Un efecto secundario mucho más raro de es la toxicidad pulmonar inducida por rituximab. Aunque esta entidad está bien documentada en pacientes oncohematológicos y en enfermedades autoinmunes sistémicas como el lupus eritematoso o las vasculitis⁽²⁾ es un evento adverso excepcional en el contexto de NMOSD, con casos anecdóticos bien documentado en la literatura⁽³⁾.

En este trabajo se describe un caso de neumonitis intersticial no infecciosa inducida por rituximab en una paciente con diagnóstico de NMOSD AQP4-IgG positivo, con buena evolución clínica tras la suspensión del fármaco y el inicio de corticoterapia. El caso destaca la importancia de considerar esta complicación en pacientes inmunodeprimidos que desarrollan síntomas respiratorios, y plantea la necesidad de alternativas terapéuticas seguras para el control de la enfermedad de base.

CASO CLÍNICO

Mujer de 27 años, con antecedente de hipotiroidismo subclínico, sin hábitos tóxicos y en tratamiento activo únicamente con levotiroxina.

En julio de 2019 ingresó en neurología por debilidad progresiva en MMII, dificultando la marcha y subida de escaleras. Refería además aumento de la sensibilidad con disestesias e hiperalgesia en la cintura. La exploración mostró una monoparesia en flexión de rodilla y cadera derecha (4-5/5), reflejos hiperac-

tivos en MMII, hipostesia táctil y dolorosa desde cresta ilíaca en MID, hiperalgesia en dermatomas T7-T8, sin ataxia ni alteraciones en coordinación o marcha.

La RM dorsal mostró lesión desmielinizante en T5-T6 sin alteraciones en la RM craneal. El análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) 3 leucocitos, glucosa y proteínas normales, sin evidencia de infección. Los anticuerpos anti-AQP4 medidos por *Cell based assay* fueron positivos, confirmando el diagnóstico de NMOSD, dándose el alta con tratamiento con corticoides.

En octubre de 2019 sufrió un segundo brote compatible con neuritis óptica bilateral con potenciales evocados visuales que mostraban una mononeuropatía óptica, desmielinizante, prequiasmática, bilateral de intensidad leve y una tomografía de coherencia óptica con afectación de ambos campos nasales en las fibras nerviosas de la retina. La RM cerebral permaneció normal.

Tras el segundo brote se inició tratamiento con rituximab 500 mg intravenoso en octubre de 2019, con pautas periódicas de mantenimiento cada 6 meses hasta noviembre de 2023 recibiendo un total de nueve ciclos. Durante este periodo la paciente no presentó nuevos brotes ni nuevas lesiones en las sucesivas resonancias de control. Las imágenes mostraron únicamente cambios degenerativos cervicales discretos (espondilosis C5-C7). Sin embargo, persistió dolor neuropático en extremidades inferiores, tratado con múltiples fármacos (lacosamida, clonazepam, tapentadol, baclofeno, amitriptilina, duloxetina, gabapentina y pregabalina) con escasa respuesta.

En abril de 2024, la paciente acudió a Urgencias por fiebre de 15 días de evo-

lución, no mejorada tras una semana de amoxicilina-clavulánico, sin tos ni cefalea. La radiografía de tórax mostró infiltrados alveolares y opacidades en vidrio deslustrado bilateral, predominando en lóbulos superiores, con migración de infiltrados en sucesivas imágenes y la analítica de sangre revelaba un aumento de los reactantes de fase aguda con una PCR en 200 y leucocitosis. La paciente presentaba una saturación de oxígeno basal del 96% sin signos de insuficiencia respiratoria en la exploración. Ingresó a cargo del Servicio de Neumología con sospecha de neumonía atípica a descartar, CMV o *Pneumocystis* en el contexto de paciente inmunodeprimida con rituximab.

La TACAR evidenció una afectación parcheada en los lóbulos superiores con un patrón que combina densidades en vidrio deslustrado, condensaciones y engrosamiento del intersticio, con bronquiectasias en su interior, identificando algunas áreas de respeto subpleural. Se observó afectación asimismo del lóbulo inferior derecho en forma de densidades en vidrio esmerilado aisladas. Revisando radiografías previas, se aprecia migración de dichos infiltrados (Fig. 1).

Se realizó una fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar (LBA) mostró predominio linfocitario (77%), con cociente CD4/CD8 bajo (0,22), sin hallazgos microbiológicos patógenos tras PCR para COVID, Influenzae A y B, CMV, *P. jirovecii*, galacromanano, B-d-glucano, cultivo de bacterias y hongos y auramina en LBA negativos, así como un cultivo de esputo, auramina en esputo, hemocultivos y antigenuria en orina negativas. Se realizó asimismo una citología de células tumorales en LBA sin hallazgos patológicos.

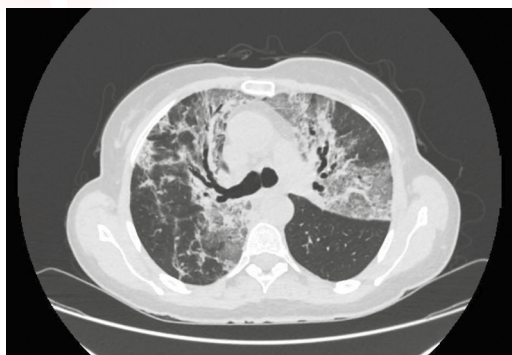


Figura 1. Primer TACAR donde se observan las consolidaciones en vidrio esmerilado, el engrosamiento intersticial y las bronquiectasias.



Figura 2. TACAR de control con resolución de los infiltrados intersticiales.

Tras los resultados negativos para neumonía infecciosa en la amplia batería de pruebas realizadas, el cuadro se interpretó como neumonía organizada con probable neumonitis por hipersensibilidad, en posible relación con el tratamiento con rituximab. Tras esto se inició corticoterapia oral a dosis de 30 mg/día.

La paciente mostró mejoría clínica inmediata tras el tratamiento con corticoterapia y en el TAC de tórax de control mostró resolución de infiltrados previos, persistiendo lesiones fibrocatrictoriales bilaterales en lóbulos superiores (Fig. 2).

Dada la sospecha de toxicidad pulmonar por rituximab, se suspendió este y se propuso iniciar tratamiento con satralizumab, un anticuerpo monoclonal anti-receptor de IL-6 aprobado para NMOSD, con perfil de seguridad pulmonar favorable⁽⁴⁾.

DISCUSIÓN

La neumonitis intersticial inducida por rituximab (NIIR) es una complicación pulmonar poco frecuente pero potencialmente grave, descrita prin-

cialmente en pacientes tratados por linfomas y enfermedades autoinmunes sistémicas, frecuentemente en combinación con otros agentes tóxicos para el pulmón⁽²⁾. En el contexto de NMOSD, los reportes son anecdóticos o inexistentes, y rituximab se considera generalmente seguro⁽¹⁾. Si bien, se ha reportado casos anecdóticos de pacientes que presentan enfermedades intersticiales pulmonares en el contexto de un diagnóstico de NMO o tratamiento con rituximab, aún no se ha conseguido determinar si esta afectación pulmonar es secundaria a la propia enfermedad autoinmune o a una toxicidad del tratamiento⁽³⁾.

La presentación clínica de NIIR suele incluir síntomas respiratorios progresivos como fiebre, disnea y tos, acompañados de infiltrados pulmonares bilaterales con patrón en vidrio deslustrado y consolidaciones, que pueden migrar. El LBA con predominio linfocitario y cociente CD4/CD8 bajo sugiere proceso inflamatorio no infeccioso. La exclusión de infecciones oportunistas es crucial, especialmente en pacientes inmunodeprimidos. El diagnóstico de NIIR es

fundamentalmente clínico y radiológico, basado en la historia temporal con rituximab, exclusión de otras causas infecciosas o neoplásicas, y la respuesta favorable a corticoterapia. La evolución favorable tras la retirada del fármaco y el tratamiento con esteroides respalda la sospecha⁽⁵⁾.

En este caso, la paciente presentó neumonitis con infiltrados pulmonares migratorios, análisis microbiológico exhaustivo en sangre, esputo y LBA negativos, predominio linfocitario en LBA y una respuesta precoz y duradera a corticoides, en contexto de tratamiento crónico con rituximab, sin otras causas identificadas. Este cuadro debe considerarse una neumonitis por hipersensibilidad o neumonitis intersticial probable inducida por rituximab, distinguiéndose de aquellas posibles neumonitis organizativas causadas por la propia NMO que suelen ocurrir en fases tempranas del diagnóstico⁽³⁾.

El manejo de NIIR implica la suspensión del agente causal y tratamiento con corticosteroides sistémicos, monitorización estrecha y en casos graves, soporte respiratorio. La reintroducción del fármaco es controvertida y generalmente no recomendada⁽⁴⁾.

La aparición de complicaciones pulmonares intersticiales en pacientes con NMOSD tratados con rituximab, aunque infrecuente, requiere alta sospecha clínica para diagnóstico precoz y evitar morbilidad asociada. La confusión con patologías infecciosas atípicas puede llevar a los clínicos a un infradiagnóstico de esta entidad, en la cual un tratamiento precoz con corticoides puede evitar un desenlace fatal en nuestros pacientes. La introducción de terapias alternativas como satralizu-

mab permite mantener el control de la enfermedad de base con menor riesgo pulmonar.

CONCLUSIONES

Este caso pone de manifiesto una complicación pulmonar grave y excepcionalmente descrita en pacientes con NMOSD tratados con rituximab: la neumonitis intersticial inducida por el fármaco. La vigilancia clínica y radiológica ante síntomas respiratorios de novo resulta esencial. En este contexto, es imprescindible excluir infecciones oportunistas u otras causas, iniciando de forma precoz corticoterapia sistémica y suspendiendo el agente biológico, pilares fundamentales del manejo. El desarrollo de nuevas opciones terapéuticas con un perfil de seguridad pulmonar más favorable, como satralizumab, ofrece alternativas viables en pacientes que presentan este tipo de toxicidad.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los participantes para la publicación de los detalles de su caso médico y las imágenes que lo acompañan.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores no tienen ningún conflicto de interés que declarar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dong GY, Meng YH, Xiao XJ. A meta-analysis on efficacy and safety of rituximab for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Medicine (United States)* [Internet]. 2022 Sep 9 [citado 15 May 2025]; 101(36): E30347. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36086713/>

2. Hadjinicolaou A V., Nisar MK, Parfrey H, Chilvers ER, Östör AJK. Non-infectious pulmonary toxicity of rituximab: A systematic review. *Rheumatology* [Internet]. 2012 Abr [citado 15 May 2025]; 51(4): 653-62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22157468/>
3. Ahn SH, Kim SM, Sung JJ. Rituximab-induced interstitial lung disease in a patient with aquaporin-4 immunoglobulin G-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2018 Feb 1 [citado 15 May 2025];20:192–3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29414297/>
4. Fung S, Shirley M. Satralizumab: A review in neuromyelitis optica spectrum disorder. *CNS Drugs* [Internet]. 2023 Apr 1 [citado 15 May 2025]; 37(4): 363-70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36933107/>
5. Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, Oldroyd A, Johns C, Hayton C, et al. Drug-induced interstitial lung disease: A systematic review. *J Clin Med* [Internet]. 2018 Oct 1 [citado 15 May 2025]; 7(10). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30326612/>

De la córnea al cerebelo: manifestaciones neurológicas infrecuentes del herpes zóster oftálmico. A propósito de un caso



Javier Ciriero Macías, Francisco José Hernández
Chamorro, Francisco Javier Gómez Fernández

RESUMEN

Presentamos el caso de un varón de 77 años, con antecedentes de colitis ulcerosa en remisión y carcinomas de colon y vejiga libres de enfermedad hasta la fecha, que acudió por edema periocular izquierdo, ptosis palpebral y lesiones en cielo estrellado en territorio VI. Fue diagnosticado de herpes zóster oftálmico (HZO) e inició tratamiento antiviral oral y tópico.

En los días posteriores, desarrolló inestabilidad de la marcha y dificultad para alcanzar objetos. La exploración neurológica en Urgencias mostró ptosis completa, oftalmoparesia compleja, midriasis con reflejo pupilar directo abolido y consensuado conservado, junto a disimetría izquierda y ataxia de la marcha. Se decidió ingreso hospitalario para estudio.

La resonancia magnética reveló celulitis preseptal, afectación de musculatura orbitaria, engrosamiento del seno cavernoso y del trayecto cisternal del III par craneal. La punción lumbar inicial mostró pleocitosis linfocitaria y proteínas elevadas, con PCR para virus varicela zóster (VVZ) negativa. Sin embargo, la PCR de exudado cutáneo fue positiva.

Se diagnosticó mononeuritis craneal múltiple izquierda (pares III, VI y VI) y afectación cerebelosa por VVZ. Se inició tratamiento con aciclovir intravenoso, con buena evolución clínica. El cambio a valaciclovir oral se tuvo que discontinuar por toxicidad (trombopenia y deterioro renal), con resolución al suspenderlo.

En el seguimiento, presentó recurrencias oculares tratadas con corticoides tópicos y profilaxis antiviral oral mantenida durante un año. No se objetivaron nuevas manifestaciones neurológicas.

Este caso resalta la importancia de considerar la afectación neurológica en el HZO y de instaurar tratamiento antiviral intravenoso precoz ante clínica progresiva, incluso en pacientes inmunocompetentes.

PALABRAS CLAVE

Herpes zóster, mononeuritis craneal múltiple, cerebelitis.

INTRODUCCIÓN

El HZO, resultado de la reactivación del VVZ en la rama oftálmica del nervio trigémino (VI), representa aproximadamente el 10-20% de los casos de herpes zóster. Aunque su manifestación más

común es la afectación ocular, en ciertos casos puede extenderse al sistema nervioso, provocando complicaciones neurológicas. Estudios han reportado que hasta un 11% de los pacientes con herpes zóster desarrollan dichas complicaciones, siendo lo más frecuentes el síndrome de Ramsay Hunt. En el contexto específico del HZO, se ha observado que aproximadamente el 5,5% de los pacientes pueden desarrollar meningoencefalitis^(1,2).

Presentamos el caso de un varón de 77 años, previamente diagnosticado con HZO izquierdo, que desarrolló síntomas neurológicos progresivos, incluyendo oftalmoparesia compleja dolorosa, ptosis, midriasis, dismetría y ataxia. Estos antecedentes clínicos y la evolución del cuadro motivaron una evaluación diagnóstica exhaustiva para determinar la extensión y naturaleza de la afectación neurológica asociada al HZO.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Varón de 77 años, con antecedentes de colitis ulcerosa en remisión, carcinomas de colon y vesical, tratados quirúrgicamente y libres de enfermedad hasta la fecha actual. Presentaba una situación funcional basal independiente (mRS 0). Acudió a mediados de diciembre de 2022 a consultas por inflamación ocular izquierda, ptosis palpebral y lesiones cutáneas en el territorio de la rama oftálmica del trigémino (V1). Fue diagnosticado de herpes zóster oftálmico izquierdo e inició tratamiento con valaciclovir y antivíricos tópicos, que posteriormente se sustituyeron por aciclovir oral dada la escasa respuesta inicial.

A lo largo de la siguiente semana añade inestabilidad y dificultad para

alcanzar objetos con la mano izquierda, motivo por el cual fue remitido a Urgencias tras la identificación de midriasis izquierda durante revisión oftalmológica, el 4 de enero de 2023.

A la exploración neurológica destacaba ptosis completa del ojo izquierdo, midriasis con reflejo fotomotor directo abolido y consensuado conservado, así como oftalmoparesia parcial con preservación de la aducción. Se objetivaba además dismetría leve-moderada en extremidades izquierdas y ataxia de la marcha. No se evidenció afectación de pares craneales bajos ni alteraciones motoras o sensitivas en extremidades.

Considerando dicha clínica, se decidió ingreso para completar el diagnóstico y para optimizar el tratamiento con fármacos intravenosos. La resonancia magnética cerebral reveló celulitis preseptal y afectación inflamatoria de la musculatura orbitaria extrínseca izquierda (Fig. 1), así como engrosamiento de partes blandas en el seno cavernoso izquierdo y del trayecto cisternal del III par craneal ipsilateral (Fig. 2), hallazgos sugestivos de afectación neurítica en el contexto de infección herpética. La neuroimagen no evidenció alteraciones estructurales ni signos de atrofia relevantes a nivel cerebeloso.

La punción lumbar inicial mostró líquido cefalorraquídeo (LCR) con pleocitosis (113 leucocitos/mm³, 98% mononucleares), 200 hematíes, ausencia de consumo de glucosa y elevación de proteínas, con PCR para VVZ negativa. No obstante, la PCR para VVZ en muestra de exudado cutáneo fue positiva. Una segunda punción lumbar, a la semana de finalizar el tratamiento antiviral, evidenció descenso de la pleocitosis

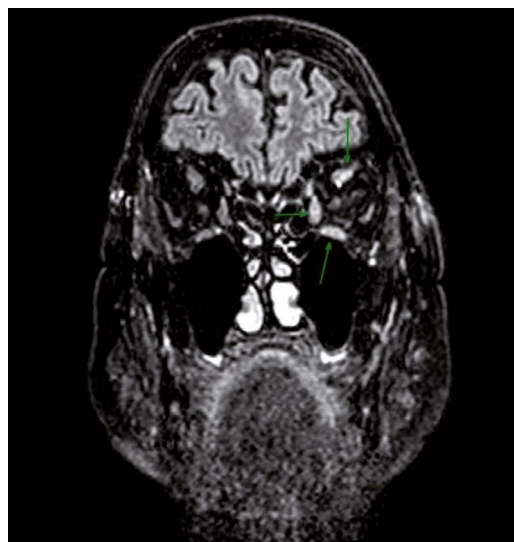


Figura 1. Engrosamiento con hiperintensidad de señal visible en la musculatura extrínseca ocular izquierda, en secuencia FLAIR de la RM.

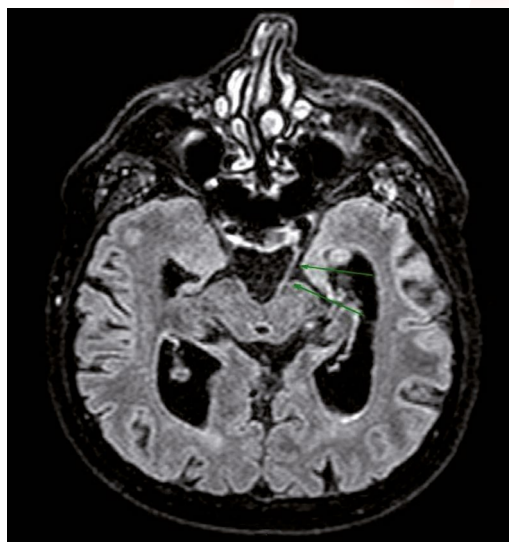


Figura 2. Engrosamiento e hiperseñal en el trayecto cisternal del III par craneal izquierdo, en secuencia FLAIR de RM.

(39 leucocitos/mm³, 97% mononucleares, sin hematíes).

Ante la evolución clínica, los hallazgos radiológicos y el contexto microbiológico, se estableció el diagnóstico de mononeuritis craneal múltiple izquierda (afectación de los pares III, V1 y VI) y afectación cerebelosa, en el contexto de infección por VVZ. Se inició tratamiento con aciclovir intravenoso a dosis de 10 mg/kg/8 h, con buena respuesta neurológica y dermatológica. Tras ocho días se cambió a valaciclovir oral, que fue suspendido posteriormente ante la aparición de trombopenia y deterioro de la función renal atribuibles a toxicidad medicamentosa, con resolución completa tras discontinuar dicho tratamiento. La evolución clínica durante la hospitalización fue favorable, presentando al alta el 25 de enero de 2023 mejoría en la ptosis y

en los movimientos oculares en el ojo izquierdo (únicamente con limitación en la supra e infraducción), y con desaparición de la dismetría y la ataxia de la marcha.

Durante el seguimiento ambulatorio presentó recurrencias de uveítis y queratitis, manejadas con corticoides tópicos y profilaxis antiviral oral mantenida durante un año. No se han registrado nuevas manifestaciones neurológicas hasta la fecha.

DISCUSIÓN

El HZO puede extenderse más allá de las manifestaciones cutáneas y oculares, afectando estructuras neurológicas profundas. En el caso presentado, la afectación simultánea de múltiples pares craneales (III, V1, VI) y signos de afectación cerebelosa en un paciente inmunocompetente subrayan la capa-

cidad del VVZ para diseminarse retrógradamente desde la periferia hacia el sistema nervioso central. Otra hipótesis para valorar sería un origen autoinmune/parainfeccioso del cuadro, si bien los anticuerpos anti-cerebelo en LCR fueron negativos^[1,3].

La resonancia magnética cerebral mostró hallazgos compatibles con neuritis del III par craneal y afectación del seno cavernoso. Aunque la PCR para VVZ en el LCR fue negativa, la positividad en el exudado cutáneo y la respuesta clínica favorable al tratamiento antiviral intravenoso refuerzan el diagnóstico clínico de afectación neurológica por VVZ. Además, dichos hallazgos respaldan la hipótesis de una diseminación retrógrada del VVZ.

El manejo terapéutico fue adecuado, iniciando aciclovir intravenoso a dosis de 10 mg/kg cada 8 horas, que es el tratamiento de elección en casos de afectación neurológica por VVZ. Este enfoque es respaldado por estudios que demuestran la eficacia del aciclovir intravenoso en la reducción de la duración y severidad de las complicaciones neurológicas asociadas al herpes zóster^[4].

Este caso destaca la importancia de una evaluación neurológica exhaustiva en pacientes con HZO que presenten síntomas atípicos o progresivos. La detección temprana y el tratamiento adecuado son fundamentales para prevenir secuelas a largo plazo. Además, subraya la necesidad de considerar el HZO como una entidad potencialmente grave, capaz de provocar complicaciones neurológicas significativas incluso en pacientes sin inmunosupresión evidente, prestando especial atención a los pacientes ancianos, puesto que con la

edad disminuye la inmunidad específica contra el VVZ^[1].

CONCLUSIONES

- El herpes zóster oftálmico puede causar complicaciones neurológicas graves, como mononeuritis craneal múltiple y cerebelitis, incluso en pacientes inmunocompetentes, por lo que se requiere un alto índice de sospecha clínica ante síntomas neurológicos progresivos.
- El tratamiento antiviral intravenoso precoz con aciclovir es fundamental en casos con afectación neurológica, siendo eficaz incluso cuando la PCR en LCR resulta negativa, siempre que exista evidencia clínica, radiológica o microbiológica complementaria.
- Una evaluación neurológica exhaustiva y un seguimiento estrecho son esenciales para detectar complicaciones tardías o recurrencias, y para guiar la necesidad de mantener la profilaxis antiviral a largo plazo.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores no tienen ningún conflicto de interés que declarar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nagel MA, Gilden D. Neurological complications of varicella zoster virus reactivation. *Curr Opin Neurol*. 2014; 27(3): 356-60. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000092>.
2. Liesegang TJ. Herpes zoster ophthalmicus natural history, risk factors, clinical presentation, and morbidity. *Ophthalmology*. 2008; 115(2 Suppl): S3-12. <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2007.10.009>.
3. Sánchez-Guerra M, Infante J, Pascual J, Berciano J, Polo J. Complicaciones

neurológicas del herpes zóster. Estudio retrospectivo en 100 pacientes. Neurología. 2001; 16(3): 112-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11333780/>

4. España A, Redondo P. Actualización en el tratamiento del herpes zóster. Actas Dermosifiliogr. 2006; 97(2): 103-14. [https://doi.org/10.1016/s0001-7310\(06\)73360-9](https://doi.org/10.1016/s0001-7310(06)73360-9).

Atrofia medular: ¿secundaria a SCIWORA?

Ignacio Lopera Rodríguez,
Francisco Javier Gómez Fernández



RESUMEN

Mujer de 47 años con debilidad progresiva en hemicuerpo derecho y atrofia medular cervical que plantearon la posibilidad de progresión de SCIWORA (*Spinal Cord Injury WithOut Radiographic Abnormality*). Las pruebas adicionales como las bandas oligoclonales (BOC) en el LCR y el hallazgo de otras lesiones en la RM cerebral, confirmaron el diagnóstico de esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP). Inició tratamiento con ocrelizumab, logrando estabilizar la progresión clínica y radiológica, excepto a nivel de ambos nervios ópticos. Este caso resalta la importancia del diagnóstico diferencial exhaustivo y el tratamiento eficaz precoz en la EMPP.

PALABRAS CLAVE

SCIWORA, atrofia medular, piramidalismo.

INTRODUCCIÓN

La EMPP difiere de las formas remitentes-recurrentes en su pronóstico y el curso de la enfermedad, con signos y lesiones en neuroimagen que se presentan de forma más característica como la afectación medular desde el

inicio del diagnóstico y los síntomas motores. El reconocimiento precoz de esta entidad y su curso típicamente insidioso al inicio, permite aplicar un tratamiento eficaz desde el diagnóstico que mejore el pronóstico del paciente en su evolución.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Anamnesis

Mujer de 47 años fumadora de un paquete diario con antecedentes de escoliosis y lumbalgia. Acude al Servicio de Urgencias en junio de 2023 por un episodio brusco y autolimitado en pocos minutos de “pérdida de control” de la pierna derecha, que describe como un espasmo con aumento repentino del tono muscular mientras conducía. Refiere historia previa de pérdida de fuerza insidiosa de tres años de evolución que inicialmente notaba tras caminar largas distancias hasta hacerse invalidante en pocos metros.

Desde el inicio de la clínica, la paciente sufre episodios recurrentes de dolor urente que describe como “latigazos” que discurren desde la espalda hasta el miembro afectado y que no

mejoran con analgesia habitual. Niega traumatismo previo o clínica constitucional. Se realizó electromiograma y electroneurograma recientemente por sospecha de lumbociatalgia derecha, con estudio dentro de la normalidad.

Refiere igualmente escapes frecuentes de orina con incontinencia de urgencia y pérdida de fuerza indolora de predominio distal en brazo derecho, con caída ocasional de objetos. No clínica miccional o fiebre. Niega antecedente de artralgias, xerostomía y/o xeroftalmia, aftas orales y/o genitales o lesiones cutáneas.

Exploración física

Buen estado general, constantes en rango y sin hallazgos patológicos en la exploración por aparatos.

Consciente, orientada y alerta, presenta lenguaje fluente espontáneo sin disartria y obedece órdenes complejas sin dificultad. Pupilas isocóricas normorreactivas sin DPAR. Agudeza visual bilateral conservada, sin discromatopsia. Motilidad ocular conservada en movimientos de persecución y sacadas oculares, sin restricción ni limitación en las versiones o convergencia. No nistagmo patológico ni Skew. No hipoalgesia ni parálisis facial. Pares craneales bajos conservados.

Balance muscular global en miembros superiores a 5/5. En miembros inferiores (D/I): iliopsoas a 4/4+. Resto 5/5. Aumento de tono en miembro inferior derecho, con leve espasticidad. Reflejos osteotendinosos exaltados y asimétricos, con pectoral bilateral evocable de predominio derecho. Hoffmann derecho y aumento de área reflexógena en rotulianos, de igual predominio en miembro inferior derecho, que muestra

difusión desde abductores. Reflejo cutáneo-plantar flexor bilateral y ausencia de clonus aquileo.

No déficit sensitivo tactoalgésico o epicrítico. No disimetría axial ni apendicular. Leve patrón parético de la marcha con arrastre de miembro inferior derecho.

Pruebas complementarias

- Analítica sanguínea junio/2023:
 - Hemograma, coagulación y bioquímica con función tiroidea, perfil biliar, vitaminas, PCR y VSG en rango.
 - Perfil inmunológico con antinucleares, MOG y AQP4 negativos.
 - Serología con hallazgo aislado de Ac HBs < 10 UI.
- Estudio de líquido cefalorraquídeo junio/2023:
 - Bioquímica: líquido claro con glucosa de 60 mg/dL, proteinorraquia 41,3 mg/dL, sin hematíes y 11 leucocitos con 100% mononucleares.
 - Estudio microbiológico y serológico frente a *Treponema* y *Borrelia* negativo.
 - Estudio de síntesis intratecal de inmunoglobulinas con bandas oligoclonales (BOC) positivo.
- Tomografía computarizada de cráneo sin contraste intravenoso junio/2023:
 - Sin hallazgos de patología intracranial aguda.
- Resonancia magnética de columna cervical y lumbosacra sin contraste:
 - En segmento cervical, se aprecia leve hiperseñal de la médula espinal en T2, tenuemente hipointesa en T1, de unos 30 mm de longitud, localizado a la altura de los cuerpos vertebrales C5-C7 (Fig. 1). Dicho



Figura 1. Secuencia medular en T2 con hallazgo de atrofia en C5-C7.

segmento coincide con el tramo de adelgazamiento del grosor del cordón medular. Distalmente a estos

hallazgos se aprecian otros focos tenues de hiperseñal en T2, más dudosos. Podría corresponder a un segmento de atrofia medular secundaria a lesión medular crónica, como probable SCIWORA ante la ausencia de otros hallazgos en estructuras osteo-ligamentarias.

- Resonancia magnética con contraste de cráneo y columna completa julio/23:
 - Lesiones hiperintensas ovoideas y de morfología fusiforme que afectan a la sustancia blanca predominantemente periventricular y a nivel infratentorial en el pedúnculo cerebeloso derecho, con carga de entre 10 y 20 lesiones, sin captación de contraste. No hay atrofia del parénquima cerebral, del cuerpo calloso ni del tronco del encéfalo (Fig. 2).
 - Los nervios ópticos presentan un discreto adelgazamiento con

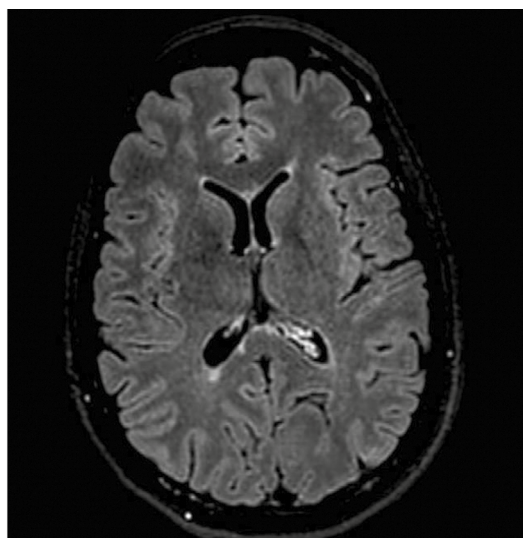
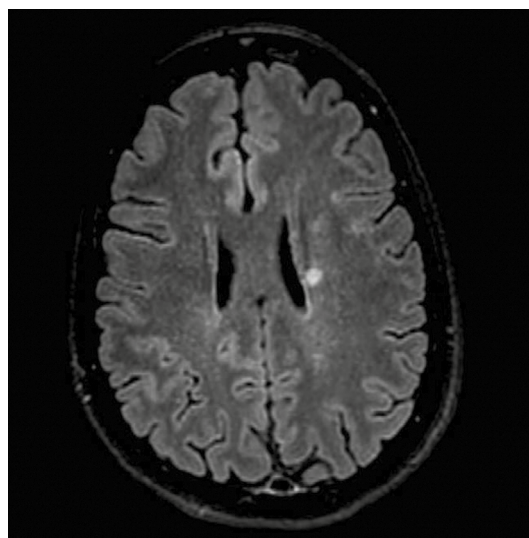


Figura 2. RM de cráneo con contraste que muestra lesiones desmielinizantes típicas de esclerosis múltiple.

incremento de señal en FLAIR que afecta a la porción retrobulbar.

- Lesiones medulares ya conocidas que presentan captación de contraste y se encuentran estables respecto a la neuroimagen previa.
- Estudio de potenciales evocados visuales julio/2023:
 - Respuestas simétricas con valores de latencia de la Onda P100 aumentado con respecto a la normalidad. No se observan alteraciones de amplitud.
- Resonancia magnética de cráneo sin contraste en marzo/24 y marzo/25:
 - No se aprecian nuevas lesiones desmielinizantes, aunque presenta aumento de atrofia e hiperintensidad en señal FLAIR del segmento retrobulbar de ambos nervios ópticos. No se aprecia progresión de la atrofia cortical.

Diagnóstico

Esclerosis múltiple primaria progresiva como diagnóstico de exclusión siguiendo criterios de McDonald 2017, cumpliendo criterios de diseminación espacial y temporal, con afectación clínica asociada.

Tratamiento y evolución

Se plantea inicialmente que la paciente hubiese sufrido como antecedente un evento traumático en la región cervical afectada. En ese caso, la lesión crónica evidenciada en resonancia magnética respondería a un posible mecanismo previo de SCIWORA dada la evolución de la clínica. Sin embargo, se decide ampliar el estudio con una resonancia magnética de cráneo y columna completa con contraste y estudio de líquido cefalorraquídeo para descartar

una posible enfermedad desmielinizante, ante la sospecha de una posible EMPP como diagnóstico de exclusión por evolución de la clínica.

Finalmente, se emitió el juicio clínico de EMPP con EDSS 4 y afectación medular crónica. Recibió tratamiento indefinido con solifenacina 5 mg diario y bolos de metilprednisolona de 1 g intravenoso durante cinco días, sin mejoría posterior. Fue valorada por Medicina Preventiva y derivada a la Unidad de Enfermedades Desmielinizantes, iniciando tratamiento con ocrelizumab cada seis meses desde febrero de 2024. A fecha de marzo de 2025, la paciente no presentaba cambios en la exploración, con única progresión radiológica de atrofia de nervios ópticos, sin aumento en el número de lesiones.

DISCUSIÓN/CONCLUSIÓN

El término SCIWORA hace referencia a la ausencia de signos radiológicos de lesión medular a pesar de clínica compatible con una afectación mielopática frecuentemente cervical, respondiendo típicamente a un mecanismo lesional traumático⁽¹⁾. Según la bibliografía, el SCIWORA suele preceder a una segunda etapa en la que el paciente sí mostraría en neuroimagen signos de atrofia medular a los que atribuir la clínica neurológica.

En este caso, sin antecedente traumático ni afectación osteoligamentosa en neuroimagen y dados los hallazgos clínico-radiológicos mencionados, se estableció la principal sospecha de enfermedad desmielinizante. La presencia de lesiones típicas de esclerosis múltiple y la positividad de bandas oligoclonales en LCR, junto a la captación de contraste de algunas lesiones, permi-

tió establecer el diagnóstico definitivo de EMPP por cronología de la clínica.

La afectación medular constituye un signo de mal pronóstico en la evolución de la enfermedad, especialmente a nivel cervical, por una mayor repercusión clínica⁽²⁻⁴⁾. Actualmente, el uso de RM de 3T permite identificar precozmente signos de atrofia medular por degeneración axonal, asociado con una mayor *Progression Independent of Relapse Activity* (PIRA) y puntuación EDSS en la evolución de la enfermedad^(2,3). Paralelamente, la afectación medular progresiva y atrófica se asocia a una mayor carga lesional en RM de cráneo, con signos precoces de disminución del volumen cerebral⁽³⁻⁵⁾. Dado el pronóstico de la paciente, se decidió iniciar tratamiento de alta eficacia desde el diagnóstico con ocrelizumab y, desde entonces, no presenta progresión en la escala EDSS ni nuevas lesiones en neuroimagen de control después de dos años.

El caso ilustra la complejidad del diagnóstico de la esclerosis múltiple primaria progresiva, que a menudo se presenta con una evolución insidiosa y atípica, requiriendo un proceso de exclusión exhaustivo. La combinación de la clínica progresiva, la presencia de bandas oligoclonales en el LCR y la evidencia de diseminación espacial y temporal de las lesiones en la resonancia magnética fueron cruciales para establecer el diagnóstico definitivo de EMPP tras el hallazgo inicial. Este caso subraya la necesidad de una vigilancia

continua y el inicio de tratamiento de alta eficacia desde el diagnóstico en pacientes de mal pronóstico.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se obtuvo el consentimiento informado de la paciente para la publicación del caso sin datos que la identifiquen.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores no tienen ningún conflicto de interés que declarar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Szwedowski D, Walecki J. Spinal cord injury without radiographic abnormality (SCIWORA) – Clinical and Radiological Aspects. *Pol J Radiol*. 2014; 79: 461-4.
2. Mahajan KR, Herman D, Zheng Y, Androjna C, Thoomukuntla B, Ontaneda D, et al. Neurodegeneration and demyelination in the multiple sclerosis spinal cord. *Neurology*. 2025; 104(7).
3. Casserly C, Seyman EE, Alcaide-Leon P, Guenette M, Lyons C, Sankar S, et al. Spinal cord atrophy in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neuroimaging*. 2018; 28(6): 556-86.
4. Mina Y, Azodi S, Dubuche T, Andrada F, Osuorah I, Ohayon J, et al. Cervical and thoracic cord atrophy in multiple sclerosis phenotypes: Quantification and correlation with clinical disability. *Neuroimage Clin*. 2021; 30: 102680.
5. Cagol A, Benkert P, Melie-Garcia L, Schaedelin SA, Leber S, Charidimos Tsagkas, et al. Association of spinal cord atrophy and brain paramagnetic rim lesions with progression independent of relapse activity in people with MS. *Neurology*. 2024; 102(1): e207768.

“Sin control de mis piernas”

Alexandra Rincón Valencia,
Sara Cárdenas Cubero



18

RESUMEN

El síndrome de la persona rígida (SPS) es una enfermedad autoinmune asociada a anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) o la glicina, caracterizada por espasmos dolorosos intermitentes y rigidez de la musculatura axial y proximal de extremidades. Presentamos el caso de una mujer de 56 años con cuadro progresivo de seis meses de evolución de pérdida de fuerza de predominio proximal en miembros inferiores, asociando episodios de dolor en musculatura proximal de los MMII y aparición insidiosa de ataxia de la marcha que impide finalmente la deambulación autónoma. No hallazgos reseñables en neuroimagen ni estudio neurofisiológico. Destacó positividad de anticuerpos anti-GAD en sangre, a título > 13.000 en LCR. Se diagnosticó de síndrome de la persona rígida (*Stiff Person Syndrome*) y se inició tratamiento de primera línea con baclofeno e inmunoglobulinas intravenosas, con mejoría inicial del componente espástico y una consecuente mejoría en la marcha. Al alta, se administraron tres ciclos de inmunoglobulinas intravenosas mensuales con escasa repercusión clínica,

por lo que finalmente se estableció tratamiento de mantenimiento con rituximab semestral.

PALABRAS CLAVE

Stiff person syndrome, anticuerpos anti-GAD, rituximab.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de la persona rígida es una enfermedad autoinmune asociada a anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico o la glicina, caracterizada por espasmos dolorosos intermitentes y rigidez de la musculatura axial y proximal de extremidades. Es parte de un espectro de trastornos relacionados con los anticuerpos anti-GAD, que se superpone con epilepsia autoinmune, ataxia cerebelosa, mioclono, encefalomiелitis progresiva, encefalomiелitis con rigidez y mioclono (PERM) y/o encefalitis límbica.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Anamnesis

Mujer de 56 años con los siguientes antecedentes:

- No antecedentes familiares neurológicos.

- No alergias a medicamentos conocidas.
- Exfumadora desde 2013.
- DM1 con debut a los 42 años, hipotiroidismo autoinmune, vitiligo, fibromialgia.
- Tratamiento: insulina, fentanilo, duloxetina, pregabalina, levotiroxina, trazodona.

Enfermedad actual

Mujer de 56 años derivada a consultas de Neuromuscular por pérdida de fuerza progresiva en ambos miembros inferiores (I > D) de seis meses de evolución. El cuadro se inició en diciembre de 2023 con pérdida de fuerza progresiva en la pierna izquierda que desde el 24 de diciembre se acompañaba de dolor brusco en ingle ipsilateral, irradiado hacia toda la pierna y de tipo opresivo que no llega a desaparecer. Ingresó en enero de 2024, realizándose estudio con RM de columna lumbar y ENMG normales y diagnosticándose de lumbociatalgia izquierda con seguimiento posterior en consultas de Neurocirugía y Rehabilitación.

Tanto la debilidad como el dolor continuaron progresando, afectando al miembro inferior contralateral y asociando inestabilidad de la marcha hasta el punto de que le impedía la deambulación autónoma, precisando andador en domicilio. Se derivó entonces a Neurología en julio de 2024.

No síntomas sensitivos, de esfínteres o región genital. Miembros superiores indemnes. En mayo de 2024 episodio progresivo y autolimitado de visión doble binocular vertical en todas las posiciones de la mirada, sin fluctuaciones ni empeoramiento vespertino, no ptosis, otros síntomas visuales o bul-

bares. Ocasionalmente, movimientos involuntarios tipo “espasmos” en pierna derecha. No cefalea, fiebre ni síntomas infecciosos. No síntomas sistémicos. No antecedentes neurológicos.

Exploración física

Espasticidad moderada-severa en MII que no permite rango completo de movimiento, leve-moderada en MID. Postura forzada distónica en equino en ambos tobillos, irreductible izquierdo con tendencia a la inversión. Balance muscular conservado en miembros superiores, presentando en miembros inferiores debilidad de predominio proximal más acentuada en MII (D/I: psoas 5/4, cuádriceps 5/4+, tibial anterior 5/2, gastrocnemios 5/2, dorsiflexión y flexión plantar 5/5). REM exaltados con aumento de área generalizada y difusión contralateral en MMII. RCP extensor bilateral. Llamaba la atención disimetría de miembros derechos, más sutil en el miembro inferior, y marcha espástica bilateral con aumento de base de sustentación que precisaba apoyos, con postura en equino de pie izquierdo.

Pruebas complementarias

Durante el ingreso se realizó una batería de pruebas dirigidas a filiar el origen del cuadro:

- **Análítica reglada:** CPK 424. Anti-GAD positivo fuerte en suero. Resto de autoinmunidad, anticuerpos anti-neuronales y serologías negativos.
- **ENMG:** sin alteraciones.
- **PEM/PESS:** normalidad de la vía corticoespinal en MMSS y MMII.
- **RM craneal y medular cervicodorsolumbar:** hiperlordosis lumbar. Resto normal.

- **Análisis LCR:** 10 células (100% MN) con proteínas normales. **Ac anti-GAD65 + fuerte (13.030 UI/ml).** Citología, citometría y resto de anticuerpos antineuronales negativos.
- **BodyTC:** imagen nodular en cuerpo del páncreas de apariencia quística (confirmado en RM de abdomen).

Diagnóstico

Clínicamente, nos encontrábamos ante una paraparesia espástica crónica y progresiva con componente cerebeloso y distónico asociados. Topográficamente, se sospechó inicialmente un cuadro neurológico multifocal. Tras normalidad de RM, potenciales evocados y ENMG, se planteó como primera posibilidad un origen inmunomediado, incluyéndose en el diagnóstico diferencial el síndrome de *stiff person* por el *background* autoinmune y la positividad Ac anti-GAD65 el sangre (que posteriormente se confirmaría también en LCR).

Tratamiento y evolución

Desde el inicio comenzó a administrarse baclofeno, con mejoría progresiva del componente espástico y, consecuentemente, exacerbación del componente cerebeloso. Previo al diagnóstico definitivo se iniciaron megabolos de corticoides por inflamación en LCR, teniendo que suspenderlos al tercer día por crisis hiperglucémica de difícil control. Una vez se obtuvo autoinmunidad en LCR, se iniciaron inmunoglobulinas IV 5 días para completar la primera línea de tratamiento, con mejoría clínica reflejada en ausencia de dolor en piernas y evidente mejoría de rigidez y distonía de miembros inferiores, persistiendo espasticidad en MII leve-mo-

derada y dismetría leve de miembros derechos. En la marcha persistió torpeza con aumento de base de sustentación y actitud levemente pareto-espástica bilateral, siendo posible dar unos pocos pasos de forma autónoma.

Se continuó tratamiento ambulatorio con inmunoglobulinas tres meses, con escasa mejoría, por lo que finalmente se decidió inicio de rituximab con una primera dosis en octubre de 2024. En sucesivas revisiones, exploración similar a nivel motor y de coordinación, con aparición de nistagmo vertical inagotable *upbeat* y en ambas miradas extremas nistagmo inagotable con cierto componente de *downbeat* sin repercusión clínica. Reconsultó en marzo de 2025 por diplopía binocular vertical a la mirada extrema derecha (15 días antes de la segunda dosis de rituximab), con resto de exploración similar. Se mantuvo actitud terapéutica con rituximab 1.000 mg semestral, presentando mejoría clínica desde esta segunda administración.

DISCUSIÓN

El síndrome de la persona rígida es una condición heterogénea de base autoinmune que se asocia a la presencia de anticuerpos anti-GAD. Se postula que estos anticuerpos limitan la producción de GABA o su interacción con los terminales postsinápticos, lo que lo que impide que se inhiba la actividad de las motoneuronas inferiores y dando lugar a una respuesta excesiva a la actividad del tracto retículo-espinal descendente. Fuertemente relacionada con un *background* autoinmune (DM1, tiroiditis autoinmune, anemia perniciosa, vitíligo) como en nuestra paciente, asociándose a la presencia

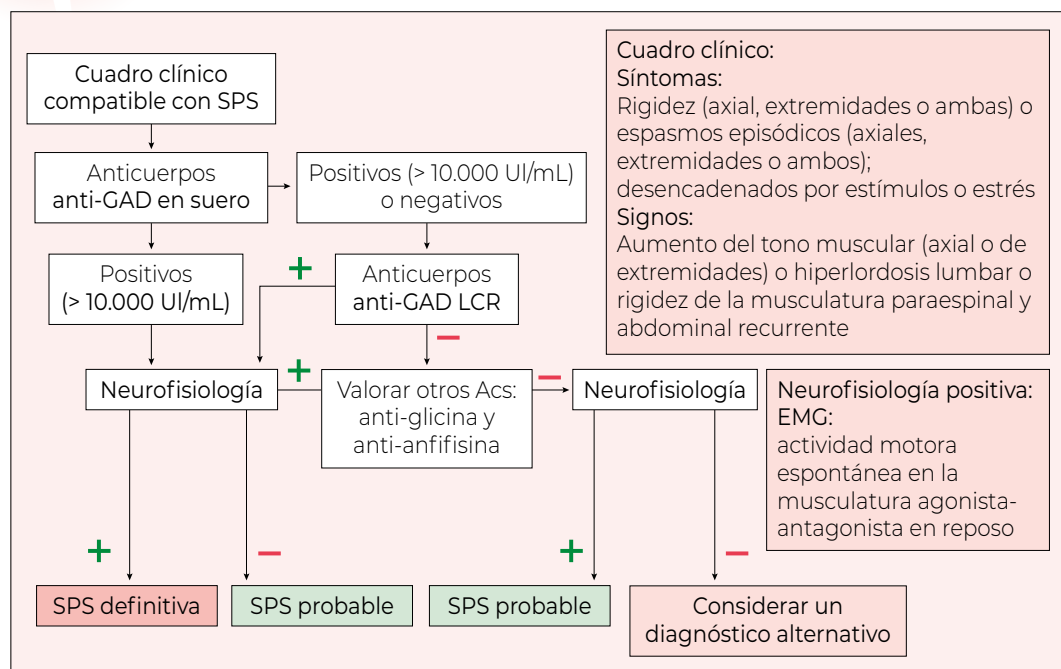


Figura 1. Algoritmo diagnóstico del SPS. Traducción de: Bose S, Jacob S. Stiff-person syndrome. *Pract Neurol.* 2025; 25(1): 6-17. <https://doi.org/10.1136/pn-2023-003974>.

de Acs anti-GAD a títulos muy altos en sangre (> 20 nmol/L por radioinmunoensayo o > 10.000 IU/mL por ELISA), mientras que niveles bajos pueden observarse en el 80% de los diabéticos tipo 1 y en el 8% de la población sana. Existe un 5% de formas paraneoplásicas asociadas a anticuerpos anti-anfifisina, anti-gefirina y anti-Ri.

La forma clásica (70%) se caracteriza por espasticidad progresiva proximal en miembros inferiores, espasmos y rigidez de la musculatura axial y proximal de miembros superiores, pudiendo asociar hiperlordosis dolorosa y postura distónica de miembros. Nuestra paciente presentaba además ataxia cerebelosa, conformando lo que se denomina SPS plus (15-30%), que puede manifestarse además con epilepsia, deterioro cog-

nitivo y/o manifestaciones neurooftálmicas. Son característicos los síntomas episódicos y sensibles a estímulos.

Para el diagnóstico definitivo (Fig. 1) se necesita un cuadro clínico sugestivo y serología compatible con positividad de anti-GAD en suero (> 10.000 UI/mL), además de un estudio neurofisiológico con activación continua de las unidades motoras en músculos agonistas-antagonistas, incluso en reposo. En el caso de nuestra paciente, presentaba un cuadro espástico-rígido-distónico con ataxia cerebelosa concordante clínicamente, además de positividad de anti-GAD en suero y a títulos muy altos en LCR, confirmándose el diagnóstico pese a la normalidad del ENMG, pudiendo estar esto último limitado al tratarse de una prueba operador-dependiente con

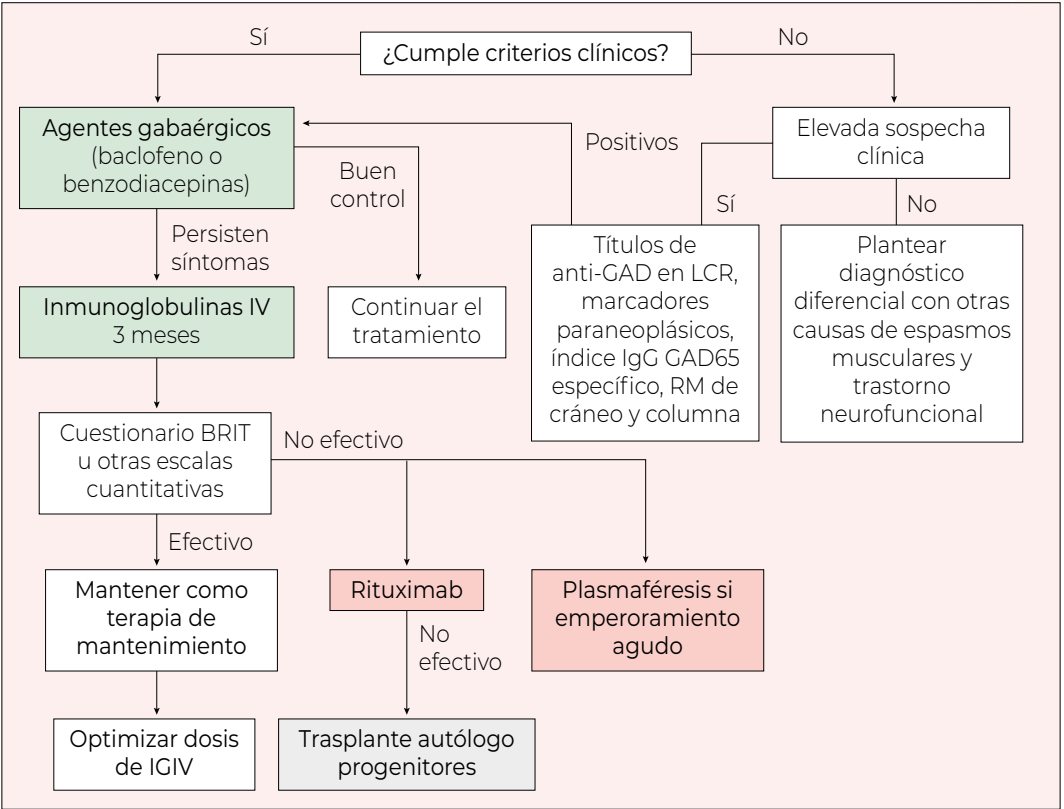


Figura 2. Algoritmo de tratamiento del SPS. Traducción de: Bose S, Jacob S. Stiff-person syndrome. *Pract Neurol.* 2025; 25(1): 6-17. <https://doi.org/10.1136/pn-2023-003974>.

gran variabilidad sujeta a la musculatura estudiada.

La primera línea de tratamiento se compone de antiespasmódicos e inmunoglobulinas intravenosas, no siendo los corticoides una buena opción sobre todo en pacientes diabéticos. La plasmaféresis puede considerarse como segunda línea en aquellos pacientes con una respuesta subóptima, o bien en las crisis agudas para control sintomático precoz. En casos de refractariedad tras tres meses de inmunoglobulinas, el rituximab es el tratamiento por excelencia, siendo en algunos centros el primer tratamiento administrado, existiendo por el

momento escasa e incluso poco favorable evidencia sobre su eficacia y estando los resultados disponibles condicionados por la heterogeneidad de la muestra, siendo necesario profundizar en su uso y en sus resultados a largo plazo. En nuestro caso, la buena respuesta al tratamiento inmunomodulador apoyaría también el diagnóstico definitivo.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se ha obtenido el consentimiento por escrito de los participantes para la publicación de los detalles de su caso médico y las imágenes que lo acompañan.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores no tienen ningún conflicto de interés que declarar.

BIBLIOGRAFÍA

- Bose S, Jacob S. Stiff-person syndrome. *Pract Neurol*. 2025; 25(1): 6-17. <https://doi.org/10.1136/pn-2023-003974>.
- Dalakas MC. Stiff person syndrome and GAD antibody-spectrum disorders. *Continuum (Minneap Minn)*. 2024; 30(4): 1110-35. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001457>.
- Dalakas MC. Stiff-person syndrome and related disorders — diagnosis, mechanisms and therapies. *Nat Rev Neurol*. 2024; 20: 587-601. <https://doi.org/10.1038/s41582-024-01012-3>.

Oftalmoplejia dolorosa: replantando diagnósticos, a propósito de un caso



Ignacio Ruiz Salcedo, Joaquín Arzalluz Luque,
Víctor Carmona Bravo

RESUMEN

La oftalmoplejia dolorosa representa un desafío diagnóstico en Neurología debido a su amplia etiología, que abarca causas inflamatorias, infecciosas, vasculares y tumorales. Presentamos el caso de una mujer de 30 años con antecedentes de psoriasis y episodios esporádicos de cefalea tensional, que inicia un cuadro de cefalea frontotemporal derecha de características migrañosas, seguido de aparición de oftalmoparesia dolorosa del ojo derecho que asocia ptosis, diplopia y alteración pupilar. La exploración neurológica mostró afectación del III par craneal derecho, sin otros hallazgos.

Los estudios complementarios (TC, angioTC, RM craneal con gadolinio, punción lumbar, serologías y perfil inmunológico) resultaron normales. Ante la sospecha de síndrome de Tolosa-Hunt (STH) sin lesión en neuroimagen inicial, se inició tratamiento con corticoides, con resolución completa del cuadro en tres semanas. No obstante, la paciente presentó recurrencias en los meses siguientes, con episodios similares de cefalea hemicraneal y afectación alterante de pares oculomotores, pero sin

hallazgos en neuroimagen de control ni necesidad de corticoterapia en varios de los episodios, que se resolvieron espontáneamente con AINES.

Esta evolución clínica motivó reconsiderar el diagnóstico inicial, orientando el caso como una neuropatía oftalmopléjica dolorosa recurrente, entidad previamente clasificada como “migraña oftalmopléjica” y actualmente considerada una neuropatía craneal de causa probablemente inflamatoria. Según la ICHD-3, esta requiere la presencia de al menos dos episodios de cefalea unilateral con paresia de III, IV o VI ipsilateral y exclusión de otras causas estructurales. La buena respuesta a corticoides, la normalidad en los estudios y la resolución espontánea en episodios recientes apoyan esta hipótesis.

El caso ilustra la necesidad de mantener una actitud diagnóstica crítica y flexible, así como la importancia en la anamnesis, especialmente ante cuadros con evolución atípica. La decisión de evitar inmunosupresores y optar por tratamiento sintomático se fundamenta en la evolución benigna y autorresolutiva de los episodios más recientes. Este abordaje conservador, basado en el

seguimiento estrecho y la reevaluación continua, puede prevenir intervenciones terapéuticas innecesarias en entidades de curso autolimitado.

PALABRAS CLAVE

Oftalmoplejia dolorosa, síndrome de Tolosa-Hunt, cefalea, oftalmoparesia.

INTRODUCCIÓN

La oftalmoplejia dolorosa es una presentación sindrómica neurológica infrecuente, pero desafiante por su etiología diversa. Entre las causas se incluyen procesos inflamatorios, infecciosos, tumorales y vasculares. El diagnóstico preciso requiere una adecuada correlación clínica, radiológica y terapéutica.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Anamnesis

Mujer de 30 años con antecedentes personales de interés de sobrepeso, ex-fumadora de 20 cigarrillos/día hasta hace cuatro meses, psoriasis bien controlada, y episodios esporádicos de cefalea holocraneal de perfil tensional que ceden con analgesia de primer escalón. No antecedentes de patología neurológica/oftalmológica. Emétrope. Diestra, administrativa de profesión. Sin tratamiento habitual. El 29 de abril de 2024, la paciente comienza con un cuadro de cefalea frontotemporal derecha de carácter punzante-opresivo, continua, de intensidad creciente hasta llegar a ser muy incapacitante, acompañada de fotofobia, sin otros síntomas asociados como náuseas/vómitos, auras, cambios con la postura o síntomas trigéminoautónómicos. Tras respuesta parcial a AINEs, acude a Urgencias el 1 de mayo

por ausencia de resolución completa, donde se realiza TC de cráneo sin hallazgos patológicos. Es valorada por Neurología ese día que describe normalidad a la exploración, orientando el caso como primera crisis migrañosa, tratándose con rizatriptán en Urgencias, con mejoría progresiva e inicio de tratamiento al alta. Sin embargo, el 3 de mayo se despierta con dolor retroocular derecho que empeora con la movilización ocular, asociado a ptosis palpebral, exotropía del ojo derecho y diplopia binocular horizontal, además de persistencia de la cefalea con las mismas características de los días previos. Consulta en Atención Primaria, realizándose interconsulta a Neurología, sin referirse datos de afectación ocular, por lo que se optimiza el tratamiento de la migraña previamente diagnosticada. Al persistir la sintomatología en ojo derecho, acude nuevamente a Urgencias el 5 de mayo, donde es valorada de nuevo por Neurología, poniendo de manifiesto los hallazgos en la exploración.

Exploración física

Funciones superiores conservadas. Leve anisocoria a expensas de una pupila derecha más midriática que la izquierda, con reflejos fotomotor y consensuado derechos perezosos, así como ptosis palpebral alcanzando el reborde pupilar superior. En posición primaria de la mirada, se aprecia exo-hipotropía del ojo derecho con limitación parcial en la motilidad del recto medial y superior, así como limitación más marcada del recto inferior. Diplopia binocular horizontal a la levoversión. El resto de los pares craneales, la exploración motora y sensitiva, así como la coordinación/equilibrio no muestran alteraciones.

TABLA 1. Diagnóstico diferencial etiológico de oftalmoplejía dolorosa.

Class of condition	Differential diagnoses
Trauma	-
Headache disorders	Cluster headaches, migraines, trigeminal neuralgia
Inflammatory disorders	Idiopathic orbital inflammation, sarcoidosis, granulomatosis with polyangiitis, hypertrophic pachymeningitis
Neoplastic conditions	Nasopharyngeal carcinoma, lymphomas, multiple myeloma, primary intracranial tumors
Infectious conditions	Herpes zoster, cavernous sinus thrombosis, orbital cellulitis, sinusitis, tuberculous meningitis
Vascular disorders	Giant cell arteritis, carotid artery dissection/aneurysm, carotid-cavernous fistula
Neuromuscular disorders	Myasthenia gravis, ocular myositis
Autoimmune conditions	IgG4-related disease, autoimmune encephalitis, vasculitis, sarcoidosis, lupus
Systemic diseases	Diabetes mellitus, hypertension

Reflejo cutáneo plantar flexor bilateral con reflejos vivos y simétricos de forma generalizada. No rigidez nuchal ni otros signos de irritación meníngea.

Pruebas complementarias

TC de cráneo y angioTC sin hallazgos patológicos. Se completó estudio con RM craneal y orbitarias con gadolinio, punción lumbar, perfil inmunológico, serologías infecciosas, anticuerpos anti-gangliósidos y marcadores tumorales, todos sin alteraciones. Presión de apertura líquido cefalorraquídeo: 19 cmH₂O.

Diagnóstico

Tras un amplio despistaje de causas secundarias y a pesar de no encontrar lesión en neuroimagen, se concluyó con el diagnóstico de oftalmoparesia derecha dolorosa, con buena respuesta a corticoterapia, sospecha de síndrome de Tolosa-Hunt (STH).

Tratamiento y evolución

Se inicia tratamiento con metilprednisolona IV 500 mg con posterior pauta descendente de prednisona oral, con mejoría clínica. Tras establecer el diagnóstico, la paciente presentó resolución completa del dolor retroocular y oftalmoparesia en aproximadamente tres semanas y media.

No obstante, cinco meses después, presenta un nuevo episodio de alteración oculomotora, esta vez con afectación del VI par craneal derecho (junto a visión doble horizontal a la dextroversión), asociado a cefalea hemicraneal derecha de características migrañosas y dolor retroocular ipsilateral. Fue valorada de nuevo por Neurología en Urgencias, orientando el episodio con mismo diagnóstico establecido al alta de su ingreso y tratada nuevamente con corticoides, con resolución del cuadro. Posteriormente, entre octubre de 2024 y marzo

de 2025, refiere hasta cuatro episodios más, consistentes en cefalea hemisférica derecha con dolor retroocular y ptosis palpebral ipsilateral, sin diplopia ni alteraciones pupilares. Estos episodios, a diferencia de los previos, se resolvieron espontáneamente en menos de 24 horas con AINEs, sin llegar la paciente a acudir a Urgencias ni ser tratada con corticoterapia. Se realizó resonancia magnética de control a los cuatro meses del alta hospitalaria, en la que tampoco se encontraron alteraciones. Esta evolución clínica recurrente, con afectación aislada y alternante de pares craneales oculomotores, buena respuesta a AINEs en la mayoría de episodios, y ausencia de hallazgos en neuroimagen incluso en controles posteriores, motivó reconsiderar el diagnóstico inicial. No se registraron secuelas neurológicas ni visuales. La paciente no requirió tratamiento profiláctico ni inmunosupresor.

DISCUSIÓN

La oftalmoplejia dolorosa constituye un reto diagnóstico por su amplio abanico etiológico. En este caso, la presentación inicial se ajustaba a un síndrome de Tolosa-Hunt, cuadro de origen inflamatorio granulomatoso en seno cavernoso, cuya definición según la ICHD-3 (*International Classification of Headache Disorders*) requiere demostración de inflamación granulomatosa en neuroimagen o biopsia, paresia de nervios oculomotores y exclusión de otras causas. La ausencia de hallazgos en neuroimagen cuestionaba parcialmente este diagnóstico, aunque la respuesta a corticoides y la evolución clínica inicial lo apoyaban. Sin embargo, la recurrencia de los episodios, la resolución espontánea en varios de ellos sin corticoides,

la ausencia de secuelas y la ausencia de lesión en neuroimagen de control, motivaron reevaluar el cuadro bajo el diagnóstico de neuropatía oftalmopléjica dolorosa recurrente (anteriormente "migraña oftalmopléjica"). Esta entidad, reclasificada en la ICHD-3 como una neuropatía craneal en lugar de una cefalea primaria, requiere al menos dos episodios de cefalea unilateral con paresia de III, IV o VI ipsilateral y exclusión de patología orbitaria o paraselar. La presencia de psoriasis en la paciente también podría constituir un sustrato autoinmune subyacente, como se ha descrito en algunos casos de esta entidad. La fisiopatología no está completamente aclarada. Se barajan mecanismos inflamatorios desmielinizantes y compresión microvascular, lo que explicaría la respuesta a esteroides y los hallazgos en neuroimagen en algunas series (engrosamiento del nervio oculomotor en hasta un 50% de los casos). En este caso, la ausencia de alteraciones radiológicas y la resolución espontánea en episodios recientes fortalecen la hipótesis de una neuropatía de origen probablemente inflamatorio y auto-limitado. Dada la naturaleza benigna de los episodios actuales, se considera razonable continuar tratamiento sintomático con AINEs como primera línea, reservando la corticoterapia para casos refractarios o de evolución más tórpida. No se establece indicación de tratamiento profiláctico o inmunomodulador crónico, aunque el seguimiento estrecho es esencial para reevaluar ante cambios en el patrón clínico o aparición de signos de alarma. Este caso ejemplifica la necesidad de mantener una actitud diagnóstica flexible y crítica, especialmente en cuadros neurológi-

cos con evolución atípica o variable. La oftalmoplejía dolorosa recurrente sigue siendo una entidad en estudio, y su reconocimiento temprano puede evitar tratamientos agresivos innecesarios, con los potenciales efectos secundarios derivados de los mismos.

CONSENTIMIENTO INFORMADO/ DECLARACIÓN ÉTICA

Se obtuvo consentimiento informado por escrito por parte de la paciente para la publicación de su caso clínico y las imágenes que lo acompañan. No se ha requerido aprobación ética específica al tratarse de un estudio de caso clínico no intervencionista.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores no tienen ningún conflicto de interés que declarar.

BIBLIOGRAFÍA

- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018; 38(1): 1-211.
- LaMantia L, Curone M, Grimaldi LME, Proietti-Cecchini A, Bussone G. Recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy: a diagnostic challenge. Neurol Sci. 2020; 41(1): 51-8.
- Züchner M, Horn AK, Neundörfer B, Straube A. MRI findings in ophthalmoplegic migraine. Cephalalgia. 2008; 28(2): 141-3.
- Matharu MS, Goadsby PJ. Ophthalmoplegic “migraine” reconsidered. Neurology. 2002; 59(5): 664-7.
- Marais S, Aldea-Castellanos L, Schoeman JF, Morrow B, Donald K, Wilmshurst JM, et al. Recurrent cranial neuropathies: a differential diagnostic approach. Pract Neurol. 2021; 21(1): 45-52.

Hipertrofia parece, amiotrofia es: alfa-sarcoglicanopatía como entidad infrecuente en distrofias musculares

Emilio Montero Ramírez, Yolanda Morgado
Linares, Eva María Martínez Fernández

RESUMEN

Paciente varón de 23 años estudiado en la Unidad de Neuromuscular por debilidad de miembros inferiores progresiva desde infancia. Destaca a la exploración debilidad de cinturas escapular y pelviana, con aspecto hercúleo por pseudohipertrofia de ambos brazos por la amiotrofia pectoral marcada. Se diagnostica de alfa-sarcoglicanopatía y realizamos una revisión sobre la entidad.

PALABRAS CLAVE

Amiotrofia, pseudohipertrofia, distrofia muscular.

INTRODUCCIÓN

Las sarcoglicanopatías son un conjunto de entidades que podemos encuadrar dentro de las distrofias musculares, presentando herencia autosómica recesiva y afectación predominante de cinturas. Clínicamente asemejan a las distrofinopatías, con patrones intermedios entre las formas de Duchenne y de Becker, con inicio generalmente en la infancia y elevación marcada de CPK. Progresan hasta alcanzar pérdida de la deambulación

en la adolescencia, aunque existen también formas más benignas. Para su diagnóstico es de especial relevancia la genética, puesto que la biopsia puede ofrecer hallazgos similares a otras distrofias musculares, sin claros rasgos diferenciales.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Anamnesis

Varón de 22 años, sin antecedentes familiares ni personales de interés. Valorado en Unidad de Neuromuscular por debilidad progresiva de ambos miembros inferiores desde la infancia. Desde pequeño era torpe en los deportes, no corría como los demás. Presenta claro empeoramiento a partir de los 12 años y, desde los 20 años, presenta también dificultad para subir escaleras. Actualmente para incorporarse tiene que ayudarse de los brazos. Niega debilidad en miembros superiores, así como disfagia o problemas respiratorios. Niega dolor u otras alteraciones sensitivas.

Exploración física

Funciones superiores conservadas. Pares craneales indemnes.



Figura 1. Exploración del paciente: A) Amiotrofia cintura escapular con aspecto hercúleo por pseudohipertrofia en bíceps. B) Amiotrofia pectoral marcada. C) Escápula alada bilateral. D) Amiotrofia cuádriceps.

Amiotrofia marcada de pectorales y de musculatura interescapular, con escápula alada bilateral. Aspecto hercúleo por la amiotrofia de ambos pectorales, con adecuado desarrollo muscular en brazos. Atrofia de ambos cuádriceps e isquiotibiales, con aspecto pseudohipertrófico de gemelos. Por grupos musculares, destaca en miembros superiores debilidad 4+/5 de supraespinoso e infraespinoso bilateral. En miembros inferiores, glúteo mayor 4/5, iliopsoas 4/5 e isquiotibiales 4+/5 bilateralmente. Resto sin paresias. ROT hipoactivos de

manera global, simétricos. No se aprecian fasciculaciones. Marcha con hiperlordosis por debilidad de la musculatura posterior de muslos, con maniobra de Gowers positiva (Fig. 1).

Pruebas complementarias

- Analítica: destacan CPK 2.148, AST 89, ALT 180.
- ENG/EMG: conducciones normales, con patrón miopático con actividad espontánea en trapecios, deltoides, gemelos, iliopsoas, tibial anterior y vasto lateral de cuádriceps.

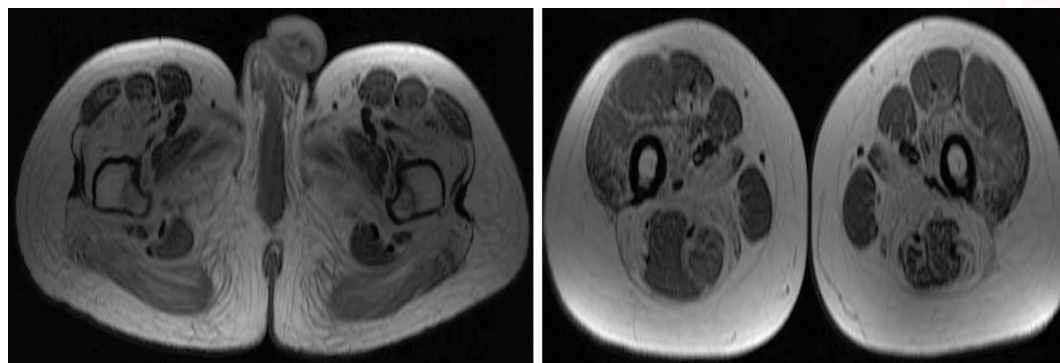


Figura 2. RM muscular (T1): degeneración grasa en glúteo mayor, vasto intermedio, bíceps femoral y aductor (mayor y largo) de forma bilateral.

- RM muscular muslos: degeneración grasa muy circunscrita a bíceps femoral (corto y largo), aductor (mayor y largo), vasto intermedio y glúteo mayor (Fig. 2).
- Biopsia muscular: patrón distrófico con vacuolas ribeteadas.
- Estudio genético: portador en heterocigosis de las variantes patogénicas c229C>T y c850C>T en el gen SCGA que codifica el sarcoglicano alfa, relacionado con distrofia muscular de cinturas de transmisión autosómica recesiva.

Evolución y tratamiento

Dada la afectación predominante de musculatura en cinturas, se orientó el caso como probable distrofia muscular, siendo llamativa la mayor afectación de musculatura escapular respecto a pélvica y en miembros inferiores era mayor la debilidad en grupo posterior de muslos que en el anterior, algo que puede ocurrir en las alfa-sarcoglicanopatías. Esta entidad tiene una herencia autosómica recesiva, por lo que se transmite a la descendencia el estado de portador, pero no de enfermo y

suele haber solo un miembro afecto en la familia.

Diagnóstico

Distrofia muscular por alfa-sarcoglicanopatía, con patrón de herencia autosómica recesiva (LGMDR3).

DISCUSIÓN

Los sarcoglicanos son proteínas que, junto a los distroglicanos y a la distrofina, forman el complejo distrofina-glicoproteína que aporta estabilidad a la membrana durante la contracción miofibrilar. Las sarcoglicanopatías son cuatro tipos de distrofias musculares de cinturas autosómicas recesivas (LGMDR3, LGMDR4, LGMDR5 y LGMDR6) causadas, respectivamente, por mutaciones en el sarcoglicano alfa, beta, gamma y delta. Con inicio en la primera década de vida y evolución progresiva con pérdida de deambulación en la segunda década, clínicamente se asemejan a las distrofinopatías, destacando la debilidad de cinturas y elevación marcada de CPK. La posible afectación de niñas, la afectación común en etnia gitana de la sarcoglicanopatía gamma (LGMDR5)

y el déficit de tinción con las proteínas implicadas son características que las diferencian de las distrofinopatías.

Respecto a la alfa-sarcoglicanopatía (LGMDR3), constituye la forma más frecuente de sarcoglicanopatía y el fenotipo clínico es muy variable. Los pacientes suelen mostrar mayor afectación de cintura escapular, pudiendo llegar a presentar un aspecto hercúleo debido al contraste entre la amiotrofia pectoral marcada y el adecuado desarrollo muscular en brazos. Existen desde mutaciones con fenotipos más graves, con una evolución similar a la de los niños con enfermedad de Duchenne hasta casos más benignos, como el que presentamos, incluso en algunos casos cursando únicamente con una hiperCPKemia asintomática.

A nivel diagnóstico, la RM muscular de miembros inferiores tiene un patrón característico, siendo los músculos más precozmente afectados los aductores, glúteos y grupos del compartimento posterior de muslos, con conservación e hipertrofia relativa del recto interno y sartorio.

Sin embargo, en piernas la afectación es escasa en las primeras fases y afecta más al peroneo lateral largo y gemelo externo. Los hallazgos de la biopsia muscular son muy parecidos a los de la distrofia muscular de Duchenne, con abundantes fibras necróticas y regene-

rativas. El diagnóstico definitivo viene dado por el estudio genético, imprescindible en estos casos. Las dos mutaciones en heterocigosis compuesta que presenta nuestro caso son dos de las tres más frecuentemente asociadas a la LGMDR3 en la población europea.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se obtuvo el consentimiento informado del paciente para la publicación del caso e imágenes.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores no tienen ningún conflicto de interés que declarar.

BIBLIOGRAFÍA

- Vainzof M, Souza LS, Gurgel-Giannetti J, Zatz M. Sarcoglycanopathies: An update. *Neuromuscul Disord.* 2021; 31(10): 1021-7.
- Borland H, Diaz-Manera J. Sarcoglycanopathies: From clinical diagnosis to new promising therapies. *J Neuromuscul Dis.* 2025; 12(4): 463-72.
- Fernández-Eulate G, Leturcq F, Laforêt P, Richard I, Stojkovic T. Sarcoglycanopathies: State of the art and therapeutic perspectives. *Med Sci.* 2020; 36(2): 22-7.
- Gutiérrez-Rivas E. Manual de enfermedades neuromusculares. Grupo de estudio de enfermedades neuromusculares de la Sociedad Española de Neurología. Madrid: Ergon; 2017.

La paradoja de la inestabilidad

Alexandra Rincón Valencia, Emilio Montero
Ramírez, Félix Sánchez Fernández



21

RESUMEN

La enfermedad de Lhermitte-Duclos (LDD) se caracteriza por la presencia de una lesión hamartomatosa en cerebelo, que en resonancia magnética presenta signos patognomónicos como el ensanchamiento de folias cerebelosas y un aspecto estriado o atigrado. Presentamos el caso de una mujer de 35 años con cuadro subagudo de un mes de evolución de mareos e inestabilidad de la marcha con lateralización izquierda a raíz de accidente de tráfico. Se realizó TC de cráneo urgente en el que se objetivó hipodensidad hemicerebelosa izquierda sugestiva de lesión isquémica establecida en territorio de la arteria cerebelosa superior izquierda, de posible origen inhabitual por disección traumática de arteria vertebral (AV), si bien no pudo confirmarse en angioTC. En RM de cráneo se visualizó lesión hemicerebelosa izquierda que no se comportaba como una lesión isquémica subaguda/crónica, presentando patrón estriado de aspecto “atigrado” compatible con gangliocitoma displásico del cerebelo. Se completó el diagnóstico con espectroscopia, cuyos resultados fueron compatibles con tumoración benigna,

estableciéndose el diagnóstico de Lhermitte-Duclos.

Por la fuerte asociación de esta enfermedad con el síndrome de Cowden y, cumpliendo la paciente otros criterios clínicos como afectación multinodular tiroidea, se solicitó estudio genético para descartar mutaciones del gen PTEN. Como tratamiento, se decidió intervención quirúrgica con craniectomía descompresiva de fosa posterior y arco de C1 para aliviar efecto de masa local y minimizar los síntomas.

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Lhermitte-Duclos, gangliocitoma displásico cerebeloso, síndrome de Cowden, mutación PTEN.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Lhermitte-Duclos se caracteriza por la presencia de una lesión hamartomatosa en cerebelo, que puede manifestarse con clínica cerebelosa y/o hipertensión intracraneal. En RM presenta signos patognomónicos como el ensanchamiento de folias cerebelosas y un aspecto estriado o atigrado. Cuando se diagnostica en edad adulta es altamente sugestivo del denominado

síndrome de Cowden, enfermedad de herencia autosómica dominante (AD) asociada a mutaciones en el gen supresor de tumores PTEN y caracterizada por la presencia de tumores benignos y malignos en diversas localizaciones.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Anamnesis

Antecedentes familiares:

- Abuela paterna ictus isquémico a los 81 años.
- Tío paterno intervenido de meningioma atípico.

Antecedentes personales:

- No hábitos tóxicos ni factores de riesgo vascular.
- En seguimiento por Ginecología por pólipos endometriales, resección de tres de ellos sin datos en anatomía patológica sugestivos de malignidad.
- Mastopatía fibroquística en seguimiento con ecografías periódicas, sin datos de malignidad.
- Síndrome ansioso-depresivo en seguimiento por Salud Mental Comunitaria.
- Tratamiento: trazodona, lorazepam, escitalopram, desogestrel, diazepam.

Enfermedad actual

Mujer de 35 años con cuadro subagudo de mareo de un mes de evolución en relación con accidente de tráfico a finales de enero 2025, que progresivamente fue empeorando, asociando náuseas con vómitos e inestabilidad de la marcha con lateralización a la izquierda, desembocando finalmente en imposibilidad para la deambulaci3n autónoma. Además, cefalea de localizaci3n occipital izquierda e intensidad moderada (EVA 6/10). A mediados de febrero

sus familiares la encontraban más tendente al sueño y con disminuci3n del apetito, motivo por el que finalmente acudió a Urgencias el 20 de febrero, donde se realizó una TC de cráneo en la que se evidenció lesi3n hipodensa en hemisferio cerebeloso izquierdo compatible con ictus establecido en territorio vertebrobasilar, completándose entonces estudio urgente con angioTC, sin hallazgos sugestivos de estenosis significativa o disecci3n arterial. Sí que llamaba la atenci3n una captaci3n de contraste sutil intralesional, que generaba dudas entre lesi3n isquémica subaguda y neoplasia. Como hallazgo incidental, lesi3n de multinodular en tiroides. Ingresó a cargo de Neurología para estudio.

Exploraci3n

Tendente al sueño, aunque reactiva a estímulos verbales y sensitivos leves, conservando resto de funciones superiores indemnes. PICNR. No alteraci3n de pares craneales, fuerza o sensibilidad. Sutil dismetría en maniobra dedo-nariz izquierda. Marcha cautelosa con leve aumento de base de sustentaci3n y lateropulsi3n izquierda, posible de manera autónoma con dificultad y presentando casi de inmediato episodio de mareo y náuseas que requiere volver a posici3n de decúbito supino.

Pruebas complementarias

- TC de cráneo sin contraste: hipodensidad bien delimitada en hemisferio cerebeloso izquierdo con efecto masa sobre el IV ventrículo, compatible con una isquemia subaguda en el territorio de la ACS izquierda, no pudiendo descartarse neoplasia de fosa posterior.

- **AngioTC:** no signos sugestivos de oclusión y/o disección vascular. Tiroi-des aumentado de tamaño como hallazgo incidental, con aspecto multinodular.
- **RM, angioRM y estudio de perfusión:** lesión bien definida heterogénea en T1 y T2 e hiperintensa en difusión, de aspecto estriado y sin caída en ADC, con efecto masa sobre parénquima adyacente y desplazamiento del ver-mis, deformando la pared superola-teral del IV ventrículo y provocando descenso de amígdalas cerebelo-sas, compatible con gangliocitoma displásico del cerebelo. No posible descartarse totalmente origen isquémico. Permeabilidad del territorio carotí-deo y vertebrobasilar sin imágenes sugestivas de disección. No realce tras administración de contraste. No valores elevados del VSCr. Estas alteraciones plantean diagnós-tico diferencial de lesión de origen isquémico subagudo (cabría espe-rar valores más bajos de VSCr) o bien por sus características morfológicas, lesión displásica tipo Lhermitte-Du-clos.
- **Espectroscopia RM:** curva de meta-bolitos con un pico de NAA descen-dido, con ratio NAA/creatina alterada. Picos de colina y creatina dentro de la normalidad.
- **Analítica:** a destacar Acs. antitiro-globulina 4,8 y anti-Ro/SSA positivo fuerte. Resto normal.
- **Ecocardiografía transtorácica:** test de burbujas compatible con FOP.
- **Ecografía de tiroides y PAAF:** tiroi-des muy aumentado de tamaño a expensas de varias formaciones nodulares de eco estructura homo-

génea, bien definidas y con calci-ficaciones groseras en su interior, con escasa vascularización Doppler de predominio periférico. Muestra insuficiente para el análisis histopa-tológico.

- **Estudio genético:** pendiente de resultados.

Diagnóstico

- **Diagnóstico inicial:** sospecha de ictus isquémico subagudo en territorio de arteria cerebelosa superior izquierda, de posible etiología inhabitual por disección traumática de arteria ver-tebral ipsilateral.
- **Diagnóstico al alta:** gangliocitoma displásico del cerebelo (enfermedad de Lhermitte-Duclos). Sospecha de síndrome de Cowden (pendiente de resultados de estudio genético).

Tratamiento y evolución

El caso se presentó en el Comité de Neuro-oncología, recomendándose tras una extensa valoración descompresión mediante craniectomía de fosa poste-rior y arco de C1 para aliviar el efecto de masa local, que la paciente aceptó.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Lhermitte-Du-clos o gangliocitoma displásico del cerebelo es una lesión rara, benigna y hamartomatosa caracterizada por un crecimiento anormal, lento y progresivo del cerebelo. Afectación fundamente unilateral y predominantemente en hemicerebelo izquierdo, clínicamente está determinada por la localización de la lesión y el efecto masa que puedan ejercer sobre el cerebelo o el sistema ventricular, pudiendo manifestarse con disimetría o inestabilidad, cefalea o sig-

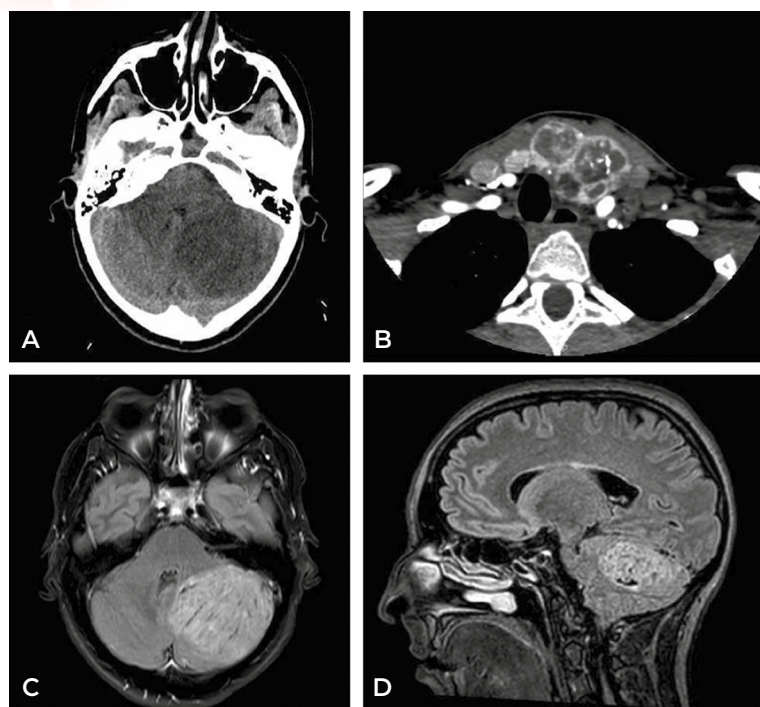


Figura 1. A) TC de cráneo sin contraste. B) Nódulos tiroideos en angioTC. C) RM de cráneo secuencia FLAIR axial y sagital (D).

nos de hipertensión intracraneal secundaria a hidrocefalia por compresión del IV ventrículo.

En la TC de cráneo se presenta como una masa cerebelosa hipointensa inespecífica, mientras que en RM se visualiza ensanchamiento de folias cerebelosas con patrón estriado que recuerda a rayas de tigre (apariencia tigroide), que se considera patognomónico de esta entidad (Fig. 1). El diagnóstico diferencial debe incluir otras patologías como el meduloblastoma nodular, infarto cerebeloso subagudo o hemocerebelitis pseudotumoral.

Cuando se presenta en edad adulta, hasta en un 75-80% de los casos se ha relacionado con mutaciones en el gen PTEN, siendo considerado un criterio mayor en el diagnóstico del denominado síndrome de Cowden (CS), enfer-

medad de herencia AD causada por mutaciones en el gen PTEN, que se caracteriza por la aparición de lesiones hamartomatosas en varios tejidos y que conlleva un aumento de riesgo en el desarrollo de tumores benignos y malignos. En su diagnóstico (Tabla 1) se incluyen criterios mayores (cáncer de mama, carcinoma endotelial, carcinoma folicular de tiroides, hamartomas gastrointestinales, enfermedad de Lhermitte-Duclos, macrocefalia, pigmentación macular del glándula y lesiones mucocutáneas múltiples [triquilemomas múltiples, queratosis acral y/o pápulas hiperqueratósicas acrales, neuromas mucocutáneos o papilomas orales múltiples]) y menores (trastorno del espectro autista, discapacidad intelectual, cáncer de colon, acantosis glicogénica esofágica, lipomas, carcinoma de

TABLA 1. Criterios diagnósticos del síndrome de Cowden (2024).	
Criterios mayores	Criterios menores
Cáncer de mama	Trastorno del espectro autista
Cáncer endometrial (endotelial)	Cáncer de colon
Cáncer folicular de tiroides	Acantosis glucogénica esofágica
Hamartomas gastrointestinales (> 3; excluyendo pólipos hiperplásicos)	Discapacidad intelectual (CI < 75)
Enfermedad de Lhermitte-Duclos (adulto)	Cáncer de células renales
Macrocefalia (> percentil 97)	Carcinoma papilar de tiroides
Pigmentación macular del glande	Lesiones estructurales de tiroides (adenomas, bocio multinodular)
Múltiples lesiones mucocutáneas: – Tricolemmomas múltiples (≥ 3, uno demostrado por biopsia) – Queratosis acral (≥ 3) – Neuromas mucocutáneos (≥ 3) – Papilomas orales (≥ 3 o 1 confirmado en biopsia, particularmente linguales o gingivales)	Lipomas
	Anomalías o malformaciones vasculares (incluyendo anomalías del desarrollo venoso múltiples)

Modificado de: García-Casado Z, et al. Cowden syndrome: Clinical and genetic aspects. Medicina (Kaunas). 2024; 60(7): 767.

células renales, cáncer papilar o lesiones estructurales del tiroides (adenoma, bocio multinodular) y anomalías o malformaciones vasculares), requiriéndose para realizar el diagnóstico tres o más criterios mayores (uno macrocefalia, hamartomas gastrointestinales o Lhermitte-Duclos), o bien dos mayores y tres menores. Es importante destacar que, aunque estos criterios ayudan a orientar el diagnóstico, la confirmación genética mediante la detección de mutaciones patogénicas del gen PTEN sigue siendo fundamental para el diagnóstico definitivo.

Nuestra paciente cumpliría un criterio mayor (LDD) y uno menor (bocio multinodular de tiroides, Fig. 1), a la espera de confirmación histológica de lesión tiroidea, por lo que se requeriría

completar con estudio genético para poder confirmar el diagnóstico.

En cuanto al tratamiento, se contemplan dos posibles estrategias: cirugía o tratamiento conservador. La resección quirúrgica total es la mejor opción por el riesgo de recurrencia y transformación maligna, aunque en la mayoría de los casos la lesión se mantiene estable a largo plazo y la resección parcial puede mejorar el efecto masa en pacientes sintomáticos. El tratamiento conservador sería de elección en pacientes asintomáticos o de edad avanzada, si bien el crecimiento de la lesión puede conllevar la manifestación de síntomas a largo plazo. En nuestro caso, se optó por un manejo quirúrgico con descompresión de fosa posterior para tratar de aliviar los síntomas compresivos, sin plantearse

por el momento resección de la lesión. En cuanto al estudio genético, al cierre de este caso aún no están disponibles los resultados.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se ha obtenido el consentimiento por escrito de los participantes para la publicación de los detalles de su caso médico y las imágenes que lo acompañan.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores no tienen ningún conflicto de interés que declarar.

BIBLIOGRAFÍA

- García-Casado Z, García-Casado E, García-Casado C, García-Casado D. Cowden syndrome: Clinical and genetic aspects. *Medicina (Kaunas)*. 2024; 60(7): 767.
- Pîrlog L-M, Pătrășcanu A-A, Militaru MS, Cătană A. Insights into clinical disorders in Cowden syndrome: A comprehensive review. *Medicina (Kaunas)*. 2024; 60(5): 767. <https://doi.org/10.3390/medicina60050767>.
- Jiang T, Wang J, Du J, Luo S, Liu R, Xie J, et al. Lhermitte-Duclos disease (dysplastic gangliocytoma of the cerebellum) and Cowden syndrome: Clinical experience from a single institution with long-term follow-up. *World Neurosurg*. 2017; 104: 398-406. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.04.147>.
- Zhang HW, Zhang YQ, Liu XL, Mo YQ, Lei Y, Lin F, Feng YN. MR imaging features of Lhermitte-Duclos disease: Case reports and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2022; 101(4): e28667. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028667>.

Meningitis bacteriana con evolución neurovascular adversa

Josefina Andrada Moreno, Jorge Román Rueda,
Francisco Javier Gómez Fernández



22

RESUMEN

Mujer de 60 años sin antecedentes personales relevantes con cuadro agudo febril, cervicalgia y rigidez asociado a síndrome de seno cavernoso izquierdo. Las pruebas realizadas como punción lumbar, hemocultivo, TC y angioTC craneal confirmaron meningitis bacteriana complicada con formación de aneurisma micótico en arteria carótida interna izquierda, trombosis séptica de vena oftálmica izquierda y hemorragia subaracnoidea como complicación posterior. Este caso incide en la relevancia del diagnóstico precoz y tratamiento de las infecciones del sistema nervioso central (SNC), incidiendo en las posibles complicaciones vasculares que ensombrecen el pronóstico.

PALABRAS CLAVE

Meningitis, aneurisma micótico, seno cavernoso, hemorragia subaracnoidea, vasoespismo.

INTRODUCCIÓN

S. constellatus perteneciente a la familia *S. anginosus*, son patógenos infrecuentes, conocidos por su capacidad invasiva, sin embargo, los casos de

meningitis por dicho germen han sido escasamente reportados. Los aneurismas micóticos, así como la hemorragia subaracnoidea (HSA) presentan una baja incidencia en meningitis bacterianas, siendo primordial el correcto tratamiento antibiótico, pudiendo evitar el tratamiento endovascular o quirúrgico y mejorar el pronóstico.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Anamnesis

Mujer de 60 años sin antecedentes personales de interés que acudió a Urgencias por cuadro febril asociado a síntomas catarrales, tratado con antiinflamatorios. En los días posteriores acudió nuevamente a Urgencias asociando cervicalgia sin mejoría clínica. Finalmente, desarrolló rigidez nuchal, ptosis, midriasis arreactiva y oftalmoplejía completa unilateral del ojo izquierdo, por lo que se derivó para valoración neurológica. No refirió traumatismo ni ejercicios vigorosos los días previos.

Exploración

Hemodinámicamente inestable, tendiente a hipotensión con requerimiento



Figura 1. Arteriografía.

de noradrenalina a dosis bajas al inicio del ingreso. Buena dinámica respiratoria. Buen nivel de conciencia, alerta y atenta. Funciones superiores conservadas. Parálisis de III, IV y VI pares craneales con midriasis arreactiva y ptosis en ojo izquierdo. Pupila contralateral normorreactiva. No alteración motora ni sensitiva. No otra focalidad neurológica añadida ni otras anomalías en la exploración por aparatos.

Pruebas complementarias

- Analítica inicial: leucocitosis (23.000/uL), proteína C reactiva elevada (372 mg/L), elevación de transaminasas (AST/GOT 421 U/L, ALT/GPT 378 U/L) y bilirrubina total (3,2 mg/dL).
- TC simple craneal: hallazgo incidental de posible expansión de espacio estromal entre la masa lateral derecha de axis que se insinúa hacia saco tecal del canal medular.
- Punción lumbar: aspecto xantocrómico y turbio; glucosa 14 mg/dL, pro-

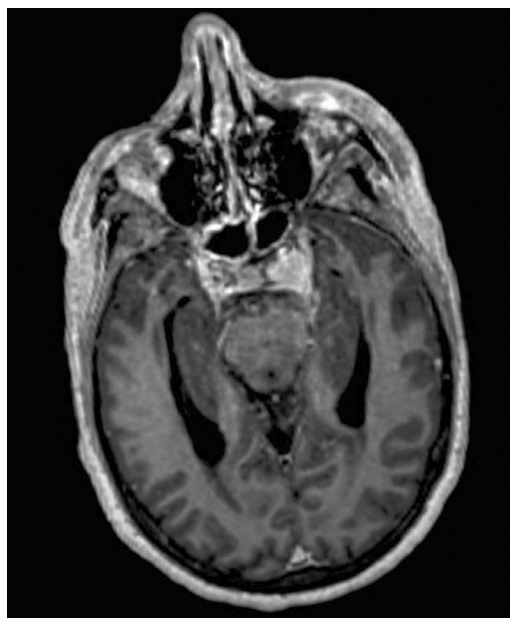


Figura 2. Resonancia magnética.

teínas 487 mg/dL, leucocitos 1.812, polimorfonucleares 88%.

- Cultivo LCR: negativo.
- Serología: negativa.
- Hemocultivo: se aísla *S. constellatus*.
- TC craneal con contraste: aneurisma sacular dependiente de la ACI cavernosa izquierda de hasta 12 mm. Trombosis de la vena oftálmica superior izquierda.
- Arteriografía diagnóstica (Fig. 1): rodilla posterior del segmento intracavernoso de carótida izquierda con irregularidades parietales presentando cavidad pseudoaneurismática con crecimiento craneal, polilobulada y probable incursión intradural, diámetro transversal mayor de 13 mm.
- Resonancia magnética cráneo-cervical con y sin contraste (Fig. 2): crecimiento de aneurisma de arteria carótida interna izquierda intraca-

vernosa respecto a TC previo lo que pudiera sugerir un origen micótico. Presencia de sangrado no visible en exploración anterior en compartimento subaracnoideo a nivel de la cisterna supraselar, cisternas peritronculares y valle silviano izquierdo con nivel hemático en astas posteriores de ventrículos laterales e hidrocefalia activa con signos de edema periependimario. Cambios inflamatorios en órbita izquierda, con engrosamiento y aumento de señal de la musculatura extraocular así como moderada dilatación de la vena oftálmica izquierda (previamente trombosada) de origen inflamatorio/infeccioso. Posible componente de fístula carótido-cavernosa por sangrado de aneurisma hacia el seno cavernoso.

- TC y angioTC cráneo y TSA: lesiones isquémicas establecidas a nivel frontobasal izquierdo, en territorio de ACA. Calibre filiforme de las ACMs y ACAs no presentes previamente, lo que sugiere vasoespasma. Tamaño similar al previo de aneurisma micótico de ACII.
- TC y angioTC craneal: estabilidad radiológica a nivel intracraneal, con tendencia a la resolución progresiva de la HSA, resuelta por completo a nivel de cisternas de la base. Crecimiento moderado del aneurisma micótico de ACI izquierda. Resolución del vasoespasma en M1 izquierda con persistencia de posible componente de vasoespasma en M1 derecho y segmentos V4 de ambas arterias vertebrales.
- RMN craneal de control: evolución radiológica favorable de las colecciones extraxiales abcesificadas, con

disminución del tamaño del componente localizado en torno al aneurisma micótico cavernoso izquierdo y resolución de la localizada en la fosa craneal anterior, así como mejoría radiológica de la afectación ventricular. Disminución de tamaño del saco permeable residual del aneurisma micótico embolizado.

Diagnóstico

- Meningitis bacteriémica por *S. constellatus* de probable foco enfermedad periodontal.
- Trombosis séptica de vena oftálmica.
- Síndrome cavernoso con hemorragia subaracnoidea espontánea secundaria a rotura de aneurisma micótico de arteria carótida izquierda en su segmento C4 y sospecha de fístula carótido-cavernosa.
- Lesiones isquémicas cerebrales tardías a nivel fronto-basal izquierdo con vasoespasma en ambas ACMs y ACAs sin criterios de gravedad, resuelto.

Tratamiento y evolución

Ante la sospecha de infección del SNC, aneurisma micótico de ACII con síndrome de seno cavernoso secundario y fístula carótido-cavernosa, se optó por tratamiento médico conservador mediante antibioterapia empírica (vancomicina, metronidazol, ceftriaxona, simplificando la misma tras el aislamiento de *S. constellatus* en hemocultivo. Durante el ingreso desarrolló fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida, descartando endocarditis infecciosa mediante ecocardiografía transtorácica y se inició perfusión con amiodarona para control del ritmo. Como complicaciones pre-

sentó HSA por rotura aneurismática y vasoespasmo arterial intracraneal en ACA izquierda y ambas ACM, iniciándose tratamiento con nimodipino. Sin embargo, desarrolló lesión isquémica frontobasal izquierda secundaria. A pesar de buena evolución y estabilidad clínica, se observó crecimiento de aneurisma de ACII, requiriendo tratamiento endovascular mediante colocación de múltiples espirales de platino sin incidencias.

DISCUSIÓN/CONCLUSIÓN

Los aneurismas micóticos y la hemorragia subaracnoidea presentan una baja incidencia (~0,9%) en el contexto de meningitis bacteriana; no obstante, su asociación con una elevada mortalidad (hasta un 54%) subraya la importancia crítica de su diagnóstico y tratamiento precoz⁽¹⁾. *Streptococcus constellatus*, perteneciente al grupo *S. anginosus*, forma parte de la flora oral anaerobia y actúa como patógeno oportunista con notable capacidad invasiva^(2,4). Las meningitis por este microorganismo son infrecuentes y suelen vincularse a focos odontogénicos, traumatismo craneoencefálico, infecciones orofaríngeas o procedimientos neuroquirúrgicos. La diseminación hematógena constituye la vía de invasión al sistema nervioso central más probable, aunque también se han descrito mecanismos por contigüidad, drenaje venoso o linfático. En cuanto a su patogenicidad, se ha descrito la capacidad de inducir un estado protrombótico mediante la agregación plaquetaria, lo que puede favorecer fenómenos de coagulación intravascular cerebral con isquemia secundaria⁽²⁾.

En este contexto, los aneurismas micóticos representan una complica-

ción vascular poco frecuente (0,7-6,5% del total de aneurismas intracraneales), siendo aquellos atribuidos a *S. constellatus* excepcionalmente reportados. Cuando estos se localizan en la porción intracavernosa de la arteria carótida interna (3-5% de los aneurismas intracraneales), pueden presentarse clínicamente como un síndrome del seno cavernoso, lo cual dificulta su diferenciación de una trombosis del mismo⁽³⁾. La trombosis séptica de la vena oftálmica, aunque rara, constituye otra complicación potencialmente grave, generalmente secundaria a infecciones orbitarias o de senos paranasales, como la celulitis orbitaria o la sinusitis etmoidal. Su tratamiento se basa fundamentalmente en antibioterapia de amplio espectro, aunque no existe consenso respecto al uso de anticoagulación como terapia complementaria.

Estas entidades, de presentación infrecuente, pero de alta morbimortalidad, plantean importantes desafíos diagnósticos y terapéuticos. El abordaje de los aneurismas micóticos debe individualizarse, considerando factores de riesgo de rotura como la morfología, localización y edad del paciente. En la mayoría de los casos, se opta inicialmente por un tratamiento conservador con antibioterapia dirigida y seguimiento radiológico estrecho. No obstante, ante progresión del aneurisma o riesgo elevado, se deben considerar intervenciones endovasculares como la oclusión con balón, embolización con coils, stents recubiertos o dispositivos desviadores de flujo, o en casos seleccionados, tratamiento quirúrgico⁽⁵⁾. Finalmente, la aparición de fístulas carótido-cavernosas secundarias a tromboflebitis séptica o diseminación

infecciosa directa constituye una complicación excepcional, cuya sospecha debe mantenerse ante clínica compatible y hallazgos radiológicos sugestivos.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se obtuvo el consentimiento informado de la paciente para la publicación del caso sin datos que la identifiquen.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores no tienen ningún conflicto de interés que declarar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Deliran SS, Brouwer MC, van de Beek D. Subarachnoid hemorrhage in bacterial meningitis patients. *Cerebrovasc Dis.* 2022; 51(1): 118-24. <https://doi.org/10.1159/000518089>.
2. Cheng H, Xu L, Yang F, Jia L, Zhao D, Li H, et al. Case report: Meningitis and intracranial aneurysm caused by mixed infection of oral microflora dominated by anaerobes. *Front Neurol.* 2022; 13: 889838. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.889838>.
3. Sharma K, Vikas Kanaujia, Agarwal R, Singh V, Mishra P. Mycotic aneurysm of intracavernous internal carotid artery presenting as cavernous sinus syndrome. *Asian J Neurosurg.* 2019; 14(2): 547-9. https://doi.org/10.4103/ajns.AJNS_39_18.
4. Pilarczyk-Zurek M, Sitkiewicz I, Koziel J. The clinical view on *Streptococcus anginosus* Group – opportunistic pathogens coming out of hiding. *Front Microbiol.* 2022; 13: 956677. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.956677>.
5. Batista S, Oliveira L de B, Filho JAA, Abreu LV, Andreão FF, Palavani LB, et al. Endovascular treatment of mycotic aneurysms: An update meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2023; 236: 108068. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0303846723004845>.

Distonía sensible a dopamina por mutación en el gen *GCH1*, reporte de caso

23

Pablo Doblas Ráez, Miguel López Cuiña

RESUMEN

Varón de 55 años, zurdo, con antecedentes de hipertensión, hipercolesterolemia, hiperuricemia, hepatitis C y dos ictus isquémicos lacunares (2016, 2019) sin secuelas. Presenta temblor de acción bilateral en manos desde hace 20 años, intensificado tras sufrir ictus isquémico en 2019, acompañado de temblor cefálico “no-no”. La madre tenía temblor distónico, y ambos hijos desarrollaron temblor similar, menos intenso, sugiriendo herencia familiar. En la exploración, se observó leve tortícolis izquierda y temblor cefálico de baja amplitud, exacerbado en rotaciones cervicales extremas. En extremidades superiores, mostró temblor postural, más marcado en la mano derecha (flexo-extensión, prono-supinación), confirmado por la prueba de la espiral. Sin signos parkinsonianos. Inicialmente tratado como temblor esencial con propranolol (40 mg/8 h), con mejoría parcial; gabapentina (600 mg/8 h) fue ineficaz y primidona (250 mg) se suspendió por somnolencia. Revaluado como temblor distónico, recibió toxina botulínica (30 U esplenios, 20 U oblicuos mayores, 20 U pronador

redondo derecho), con beneficio parcial. Un panel genético identificó una variante patogénica en *GCH1* (c.671A>G p.Lys224Arg) en heterocigosis, presente en los hijos, confirmando distonía sensible a dopamina (DSD). Se suspendió la toxina y se inició carbidopa 25 mg/levodopa 100 mg (1 comprimido/8 h), logrando resolución completa del temblor a los dos meses. La DSD puede manifestarse en adultos con temblor postural o distonía cervical. La mutación en *GCH1* y la respuesta a levodopa confirman el diagnóstico, destacando la importancia de estudios genéticos en casos familiares.

PALABRAS CLAVE

Distonía sensible a dopamina, mutación *GCH1*, temblor distónico, levodopa.

PRESENTACIÓN DE CASO

Motivo de Consulta

Temblor de acción.

Antecedentes familiares

Madre con diagnóstico de temblor distónico (afectación de cabeza y manos).

Antecedentes personales

Paciente de 55 años, zurdo. Sin alergias medicamentosas conocidas. Exfumador desde 2019. Antecedentes de hipertensión arterial, hipercolesterolemia, hiperuricemia e infección por virus de la hepatitis C en seguimiento. Ictus isquémico lacunar en 2016 y 2019, sin secuelas neurológicas. Tratamiento actual: atorvastatina 80 mg/día, ácido acetilsalicílico 150 mg/día, losartán 100 mg/día, amlodipino 10 mg/día y propranolol 50 mg cada 8 horas.

Enfermedad actual

El paciente refiere temblor de acción bilateral en ambas manos de 20 años de evolución, con aumento significativo desde septiembre de 2019 tras un ictus isquémico. A partir de entonces, se añadió temblor cefálico. Se inició tratamiento con propranolol, con mejoría parcial del temblor, exacerbándose al omitir la dosis. El paciente reporta mejoría del temblor tras consumo de alcohol.

Exploración física

- **Funciones superiores:** conservadas.
- **Pares craneales:** sin alteraciones.
- **Cuello:** leve tortícolis a la izquierda (~5°). Temblor cefálico tipo “no-no” de baja amplitud, con patrón circular, que se exagera en posturas extremas de rotación cervical (derecha e izquierda).
- **Extremidades superiores:** temblor postural bilateral, más acusado en la mano derecha, con componente de flexo-extensión de muñeca y, ocasionalmente, prono-supinación. El temblor se manifiesta al pasar de supinación a pronación con los brazos extendidos en posición neutra. La prueba de la espiral confirma la

presencia de temblor. Al aplicar peso, el temblor desaparece en la mano izquierda, pero se agrava en la derecha.

- **Otros hallazgos:** ausencia de temblor de reposo, rigidez y bradicinesia.

Evolución clínica

Inicialmente, el caso se orientó como temblor esencial familiar. Se mantuvo propranolol (40 mg cada 8 horas) y se añadió gabapentina en dosis progresivas hasta 600 mg cada 8 horas, sin mejoría clínica significativa.

Posteriormente, se inició primidona (250 mg en pauta ascendente), pero el paciente suspendió el tratamiento al alcanzar 0,25 comprimidos/día debido a somnolencia excesiva.

Dada la falta de respuesta, se derivó al paciente a la consulta de toxina botulínica, donde se reformuló el diagnóstico como temblor distónico. Se administraron 30 unidades de toxina botulínica en cada músculo esplenio, 20 unidades en cada músculo oblicuo mayor y 20 unidades en el pronador redondo derecho, con mejoría parcial tras varias sesiones.

El paciente refirió en unas de las visitas para administración de toxina botulínica que sus dos hijos, ambos en la segunda década de la vida, presentaban un temblor de características similares, aunque de menor intensidad. Ante la afectación de tres generaciones con temblor de perfil distónico, se solicitó un panel genético para temblor y distonía familiar.

Estudios complementarios

El análisis genético identificó una variante probablemente patogénica en heterocigosis, c.671A>G p.Lys224Arg, en el gen *GCH1*. Esta variante

se asocia a distonía sensible a dopamina (OMIM:128230), con herencia autosómica dominante o recesiva, y a hiperfenilalaninemia por deficiencia de tetrahidrobiopterina (BH4) (OMIM:233910), con herencia autosómica recesiva. La misma variante fue identificada en ambos hijos.

Diagnóstico

Distonía sensible a dopamina asociada a mutación en el gen *GCH1*.

Tratamiento y evolución

Se suspendió la toxina botulínica y se inició una prueba terapéutica con carbidopa 25 mg/levodopa 100 mg en pauta ascendente hasta 1 comprimido cada 8 horas. A los dos meses de seguimiento, el paciente mostró una respuesta positiva, con resolución completa del temblor.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

La distonía es un trastorno del movimiento caracterizado por contracciones musculares involuntarias, sostenidas o intermitentes, que causan movimientos repetitivos o posturas anormales, afectando diversas regiones corporales⁽¹⁾. Se clasifica por distribución (focal, segmentaria, generalizada) o etiología (primaria, secundaria), facilitando un diagnóstico preciso^(1,3).

La distonía sensible a dopa (DRD) fue descrita en 1976 por Segawa *et al.* como una distonía hereditaria de inicio infantil, con fluctuaciones diurnas (empeoramiento vespertino, mejoría matutina) y respuesta notable a bajas dosis de levodopa sin efectos adversos⁽²⁾. Mutaciones en el gen *GCH1*, que codifica una enzima clave para la síntesis de tetrahidrobiopterina, cofactor de la dopamina, confirman su distinción⁽³⁾.

Clínicamente, la DRD se presenta en la infancia, con distonía en extremidades inferiores, a menudo pie equinovaro, causando anomalías en la marcha con fluctuaciones diurnas. Algunos pacientes desarrollan parkinsonismo si no se tratan⁽³⁾. En adolescentes o adultos, puede manifestarse con distonía en extremidades superiores, temblor postural, bradicinesia o distonía cervical, con fenotipos más leves.

El diagnóstico requiere evaluación clínica de fluctuaciones diurnas y respuesta a levodopa, con estudios genéticos (*GCH1*) en casos atípicos. La levodopa es altamente efectiva, mejorando la calidad de vida. La heterogeneidad clínica y genética, incluidas entidades como DRD-plus, exige una clasificación precisa para optimizar el tratamiento⁽³⁾.

En conclusión, la DRD es una entidad bien definida por fluctuaciones diurnas y respuesta a levodopa. Su diagnóstico demanda un enfoque clínico riguroso, apoyado por estudios genéticos si es necesario, para garantizar un tratamiento efectivo y mejorar los resultados funcionales.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito del paciente para el uso y publicación de su información clínica por escrito.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores no tienen ningún conflicto de interés que declarar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, Delong MR, Fahn S, Fung VS, et al. Phe-

- nomenclology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord.* 2013; 28(7): 863-73. <https://doi.org/10.1002/mds.25475>.
2. Segawa M, Nomura Y, Kase M. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation: clinical and genetic analysis. En: Eldridge R, Fahn S, editores. *Advances in Neurology*, Vol. 14. New York: Raven Press; 1976. p. 215-33.
 3. Lee WW, Jeon B, Kim R. Expanding the spectrum of dopa-responsive dystonia (DRD) and proposal for new definition: DRD, DRD-plus, and DRD look-alike. *J Korean Med Sci.* 2018; 33(28): e184. <https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e184>.

