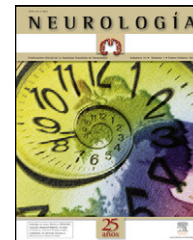




NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



CARTAS AL EDITOR

Síntomas neuropsiquiátricos en la enfermedad difusa por cuerpos de Lewy: a propósito de un caso

Neuropsychiatric symptoms in Lewy body diffuse disease: a case report

Sr. Editor:

La enfermedad difusa por cuerpos de Lewy (EDCL) es una enfermedad que cursa con un espectro de expresión clínica, caracterizada por la presencia de deterioro cognitivo, fluctuaciones en el estado de alerta, trastornos senso-perceptivos tipo alucinaciones visuales y parkinsonismo de acuerdo con los criterios internacionales más aceptados hoy en día¹⁻³. Desde hace varios años se reconocen las características espectrales de esta enfermedad, estando en un extremo los pacientes que comienzan y en quienes predominan los síntomas cognitivos y en un otro extremo, los pacientes en quienes predominan los síntomas parkinsonianos⁴, llegando ambos extremos a coincidir a medida que la enfermedad progresa, como así lo demuestran los estudios de correlación neuropatológicos⁵⁻⁷. Por otra parte, los síntomas neuropsiquiátricos son ampliamente descritos por diferentes autores en ambos grupos de pacientes, pero poco se ha estudiado en cuanto al inicio y a la evolución de estos síntomas en la EDCL. Describimos brevemente en este artículo a un paciente que cumple con criterios de EDCL que debutó con síntomas neuropsiquiátricos (depresión severa y alucinaciones visuales), muchos años antes de presentar síntomas cognitivos y parkinsonismo, lo cual nos ha llevado a una revisión del tema y a sugerir que algunos pacientes afectados de EDCL pueden comenzar exclusivamente con síntomas neuropsiquiátricos y persistir muchos años sólo con estos síntomas antes de presentar un deterioro cognitivo y/o un parkinsonismo.

Paciente varón de 79 años, diagnosticado de trastorno depresivo mayor recurrente de inicio tardío, con un primer episodio depresivo mayor en diciembre de 1994. Desde el inicio presentó alteraciones sensorio-perceptivas tipo alucinaciones visuales, con respuesta parcial a múltiples estrategias terapéuticas, por lo que requirió ingresos hospitalarios en varias ocasiones. La valoración neuropsicológica inicial no mostró un deterioro cognitivo (MMSE: 29/30,

MIS 8/8, GDS 1) pero sí un trastorno leve disejecutivo y leves alteraciones en la memoria visual que se atribuyeron al gran componente depresivo y que no afectaba en gran medida las actividades básicas de la vida diaria. En vista de la poca mejoría clínica, se instauró un tratamiento con terapia electro-convulsiva (TEC), con remisión completa de los síntomas depresivos pero con persistencia de las alucinaciones visuales. El paciente presenta recurrencia del cuadro depresivo y alucinaciones visuales en varias ocasiones hasta enero de 2003, con un episodio depresivo delirante, por lo que requirió un nuevo ingreso hospitalario que llevó también a nuevas sesiones de TEC debido a la pobre respuesta terapéutica (neurolepticos, antidepresivos, litio entre otros), mostrando síntomas confusionales que mejoraron al espaciar las sesiones de TEC hasta la remisión completa de la sintomatología.

En diciembre de 2006 presentó agravamiento de los síntomas depresivos, con un componente delirante y confusional (discurso incoherente ocasional); además, el paciente mostraba un temblor de reposo en la extremidad superior derecha, así como torpeza en su mano derecha, dificultad en la marcha y alucinaciones visuales, que no habían remitido en todos estos años pero sí disminuido; se orientó como un parkinsonismo estadio II Hoehn y Yahr⁸, probablemente relacionado a neurolepticos (olanzapina). El paciente estuvo ingresado y fue tratado con dosis bajas de haloperidol, con lo que se lograron controlar los síntomas delirantes. El paciente mostró una clara mejoría de los síntomas psiquiátricos, por lo que se retiraron los fármacos neurolepticos a los 3 meses; sin embargo, persistieron y se agravaron los síntomas parkinsonianos, con un mayor deterioro funcional, por lo que se inició levodopa 50 mg cada 8 h, con lo que mostró una exacerbación de las alucinaciones visuales, que remitieron tras la retirada de la L-dopa. En mayo de 2009 presentó nuevamente una exacerbación de las alucinaciones visuales complejas y síntomas confusionales, persistiendo síntomas depresivos (ánimo triste, fatigabilidad y apatía), así como agravamiento del parkinsonismo a pesar de haber retirado los otros neurolepticos y de estar en tratamiento sólo con clozapina y venlafaxina. En ese momento se objetivó un parkinsonismo asimétrico en estadio 3 de la escala de Hoehn y Yahr y el 70% en la escala de actividades básicas de la vida diaria de Schwab y England⁹. La escala unificada de la enfermedad de Parkinson (UPDRS) mostró un total de 32 puntos. Las escalas cognitivas mostraron: MMSE

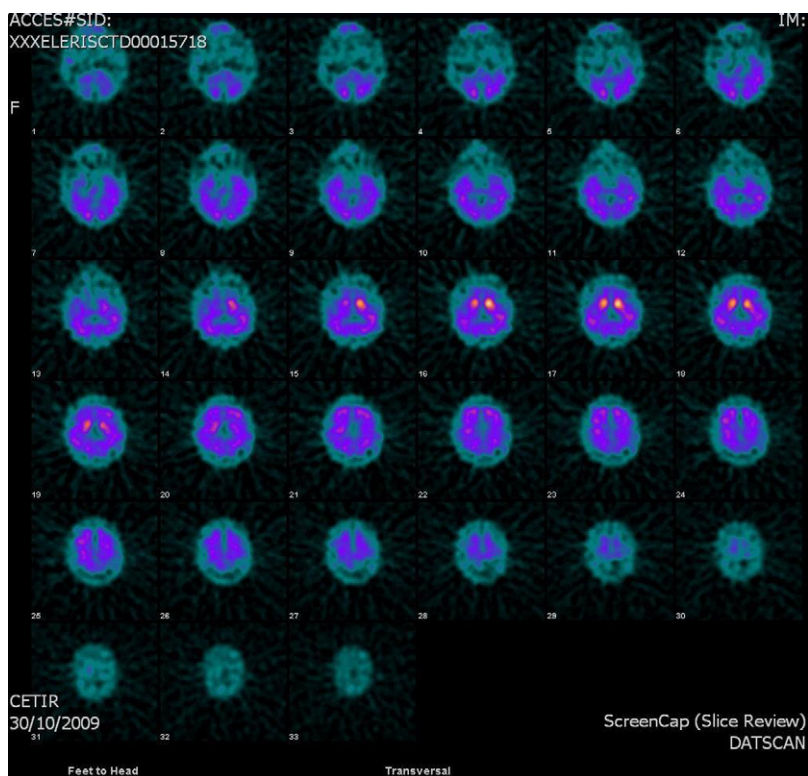


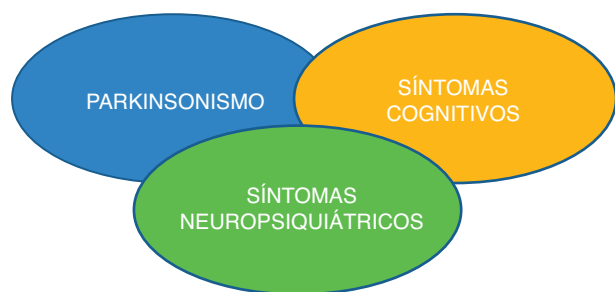
Figura 1 DAT-scan fluorodopa: Podemos observar la hipocaptación asimétrica de fluorodopa en el estriado.

22/30 (fallo memoria diferida), MIS 4/8, Blessed: 2/3/4 total=9, GDS 5. Esta nueva valoración neuropsicológica concluyó que el paciente presentaba un deterioro cognitivo en fase de demencia leve (CDR 1), con un patrón córtico-subcortical, resaltando un severo déficit en la orientación visuo-espacial y disejectiva, compatible con los patrones neuropsicológicos observados en los pacientes con parkinsonismo.

Los estudios paraclínicos mostraron: resonancia magnética craneal: hipotrofia craneal generalizada, más acentuada en ambas amígdalas e hipocampos; el electroencefalograma fue normal. La analítica mostró todos los parámetros normales, incluida serología para lúes y virus de la inmunodeficiencia humana, niveles de vitamina B₁₂ y folatos, así como hormonas tiroideas. El DAT-scan mostró una hipocaptación bilateral en el estriado, asimétrica, más marcada en el estriado derecho. (fig. 1). En vista del deterioro motor, iniciamos tratamiento con agonistas de la dopamina (rotigotina) a dosis bajas debido al antecedente de agravamiento de las alucinaciones visuales con L-dopa. El paciente mostró una mejoría del parkinsonismo a dosis de 8 mg de rotigotina, pero se agravaron las alucinaciones visuales, por lo que decidimos bajarla a 6 mg/día, con lo que se ha mantenido estable, con una discreta mejoría del parkinsonismo del 30-40% de la escala UPDRS previa y pocas alucinaciones visuales, previamente aumentamos la dosis de clozapina a 75 mg/día; dosis mayores aumentaron los síntomas depresivos en el pasado.

Se trata de un paciente de 79 años de edad con un cuadro de depresión mayor de más de 10 años de evolución, con alucinaciones visuales desde el inicio de la

enfermedad, refractario a múltiples estrategias con fármacos antidepresivos convencionales y que desde el punto de vista psiquiátrico mostraba desde el inicio de la enfermedad, elementos que orientaban hacia un cuadro depresivo asociado a una patología orgánica cerebral, tales como la presencia de alucinaciones visuales y la mala respuesta a la politerapia antidepresiva y neurolépticos; en aquel momento, las pruebas neuropsicológicas mostraron solo un trastorno disejectivo y visual leves sin signos de deterioro cognitivo, lo que se atribuyó a la depresión mayor; en vista de la pobre respuesta a estos fármacos, fue sometido a terapia electroconvulsiva que fue poco eficaz y con efectos secundarios importantes (cuadros confusionales). El paciente presentó los primeros síntomas neurológicos (parkinsonismo asimétrico) 8 años después del inicio de los síntomas neuropsiquiátricos, que fueron atribuidos inicialmente a fármacos (litio/olanzapina) pero que persistieron y progresaron en los meses siguientes a pesar de retirar todos los fármacos que pudieran causar o agravar este parkinsonismo. Luego se agregó un deterioro cognitivo leve con elementos córtico-subcorticales que nos llevó a pedir una prueba DAT-scan fluorodopa y pudimos observar la hipocaptación dopaminérgica estriatal asimétrica, lo cual nos orientó hacia un parkinsonismo presináptico. La presencia de un parkinsonismo asimétrico y el hecho de progresar los síntomas, a pesar de retirar los fármacos relacionados con parkinsonismo descarta la etiología farmacológica, luego la presencia de fluctuaciones en el estado de alerta y las alucinaciones visuales completan los criterios aceptados para un parkinsonismo atípico probable enfermedad difusa de cuerpos de Lewy¹⁰. El paciente



ENFERMEDAD DIFUSA POR CUERPOS DE LEWY

Figura 2 Tres diferentes expresiones clínicas de la EDCL que podrían coincidir a medida que la enfermedad avanza.

fue valorado desde el punto de vista neuropsicológico al inicio del cuadro depresivo, mostrando un leve trastorno disejecutivo y una leve alteración de la memoria visual, luego en una segunda valoración al cabo de 7 años, mostró un agravamiento de estos síntomas (visual y disejecutivo) y se evidenció una demencia leve con un patrón córtico subcortical como está descrito en algunos caso de de EDCL.

La EDCL es una enfermedad espectral en donde la demencia y el parkinsonismo son dos formas de expresión clínica frecuentes, de acuerdo con muchas publicaciones y consensos internacionales, como el de la Asociación Americana para la Demencia por Cuerpos de Lewy¹¹. Se reconoce que muchos pacientes con EDCL inician el cuadro clínico con una profunda y rápida demencia con elementos fluctuantes, tanto en lo cognitivo como en el estado de alerta, y otro grupo de pacientes debutan con un parkinsonismo inicial con manifestaciones psiquiátricas sensorperceptivas (alucinaciones), con respuesta variable a la L-dopa, fármaco que suele exacerbar estos síntomas. A pesar de que muchos grupos de investigación consideran que las alucinaciones visuales son un síntoma crucial en la EDCL, existe muy poca información reportada en la literatura médica en relación con el inicio de la EDCL con síntomas neuropsiquiátricos, como depresión severa y alucinaciones visuales. Un estudio español reportó un grupo de pacientes con EDCL con síntomas neuropsiquiátricos muy graves, con un predominio de las alucinaciones y delirios¹², como los que presentó nuestro paciente; no obstante, existe poca información médica sobre la evolución de estos síntomas en pacientes con EDCL. Por otra parte, somos conscientes de que la orientación diagnóstica de nuestro paciente está basada en criterios clínicos, como es lo habitual, y que no disponemos de un estudio neuropatológico para realizar el diagnóstico de certeza, lo cual limita nuestras observaciones; no obstante, el paciente cumple con los criterios clínicos de EDCL ampliamente aceptados, mostramos un DAT-scan fluorodopa cerebral compatible con un parkinsonismo presináptico y un estudio neuropsicológico compatible con los descritos en pacientes afectados de alfa-sinucleinopatías. También queremos resaltar que, a pesar de que describimos en este artículo un caso aislado, existen algunos estudios de correlación clínico-patológica en donde algunos pacientes debutan con síntomas neuropsiquiátricos y en un tiempo no bien precisado completan el resto de síntomas neurológicos^{13,14}.

Posiblemente, un grupo de pacientes con EDCL inician sus primeras manifestaciones clínicas con alucinaciones visuales y al cabo de un tiempo no bien conocido pudieran aparecer los síntomas cognitivos y extrapiramidales (fig. 2). Creemos que sería interesante realizar estudios prospectivos con valoraciones neuropsicológicas en pacientes con alucinaciones visuales no filadas y que no puedan explicarse por alguna patología psiquiátrica u otras etiologías conocidas (tóxicas, neoplásicas etc.) y valorar la utilidad del DAT-scan fluorodopa en estos pacientes.

Bibliografía

1. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005;65:1863–72.
2. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*. 1996;47:1113–24.
3. McKeith IG, Perry EK, Perry RH. Report of the second dementia with Lewy body international workshop: diagnosis and treatment. Consortium on Dementia with Lewy Bodies. *Neurology*. 1999;53:902–5.
4. Honig LS. Recognition of vascular dementia, dementia with lewy bodies, and front temporal dementia. Columbia University College of Physicians and Surgeons, Update for the practitioner. Disponible en: http://ci.columbia.edu/c1182/web/sect.5/c1182_s5.3.html.
5. McKeith IG, Ballard CG, Perry RH, Ince PG, O'Brien JT, Neill D, et al. Prospective validation of consensus criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2000;54:1050–8.
6. Verghese J, Crystal HA, Dickson DW, Lipton RB. Validity of clinical criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 1999;53:1974–82.
7. Lennox G, Lowe J, Landon M, Byrne EJ, Mayer RJ, Godwin-Austen RB. Diffuse Lewy body disease: correlative neuropathology using anti-ubiquitin immunocytochemistry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989; 52:1236-1247. Disponible en: [doi:10.1136/jnnp.52.11.1236](https://doi.org/10.1136/jnnp.52.11.1236).
8. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17:427–42.
9. Gillingham FJ, Donaldson MC, editores. Schwab and England activities of daily living. Third Symp. of Parkinson's Disease. Edinburgh: E&S Livingstone; 1969. p. 152-157.
10. Galvin JE, Boeve BF, Duda JE, Galasko DR, Kaufer D, Leverenz JB, et al. Representing the Scientific Advisory Council of the Lewy Body Dementia Association. May, 2008.
11. Disponible en: <http://www.lbda.org/category/3438&cfid=9371011&cfToken=62733993/symptoms.html>.
12. López-Pousa S, Vilalta-Franch J, Garre-Olmo J, Pons S, Cucurella MG. Caracterización y prevalencia de los síntomas psicológicos y conductuales en pacientes con demencia. *Rev Neurol*. 2007;45:683–8.
13. Ala TA, Yang KH, Sung JH, et al. Hallucination and signs of parkinsonism help distinguish patients with dementia and cortical lewy bodies from patients with Alzheimers disease at presentation: a clinicopathologic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62:16–21.
14. Ballard C, Holmes C, McKeith I, Neill D, O'Brien J, Cairns N. Psychiatric morbidity in dementia with lewy bodies: a prospective clinical and neuropathological comparative study with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 199;156:1039-1045.

G. Salazar^{a,*}, D. Cuello^a, M. Fragoso^a y L. Benlloc^b

^a Servei de Neurologia, Hospital Consorci Sanitari de Terrassa, Barcelona, España

^b Servei de Psiquiatria, Hospital Consorci Sanitari de Terrassa, Barcelona, España

* Autor correspondencia.

Correo electrónico: gsalaz64@gmail.com (G. Salazar)

doi:10.1016/j.nrl.2011.01.020

Primer caso de síndrome de Moebius-Poland en niño expuesto prenatalmente a misoprostol

First case of Moebius-Poland syndrome in child prenatally exposed to misoprostol

Sr. Editor:

El síndrome de Moebius (OMIM 157900) se caracteriza por parálisis facial con alteración de la abducción ocular. El nervio facial (VII nervio craneal) y nervio abducens (VI nervio craneal) son más frecuentemente involucrados, pero otros nervios craneales pueden estar involucrados también. El fenotipo es variable y puede incluir defectos congénitos orofaciales y de las extremidades¹.

La secuencia de Poland (OMIM 173800) se caracteriza por la presencia de braquisindactilia unilateral y aplasia ipsilateral de la porción esternocostal del músculo pectoral mayor. Algunas veces se denomina síndrome de Poland por ser inicialmente descrito por Poland².

La combinación del síndrome de Moebius y Poland se presenta raramente y se ha estimado una prevalencia de 1 en 500.000; en la literatura revisada no se encontró esta asociación en expuestos prenatalmente a misoprostol³.

Se presenta un reporte de síndrome de Moebius y Poland en un neonato expuesto prenatalmente a misoprostol.

Paciente hijo de madre de 18 años, quien consultó por dismorfismo facial, encontrándose al examen físico parálisis facial bilateral, cara redondeada, fisuras palpebrales delgadas, labios en arco de cupido, paladar ojival, micrognatia, hipoplasia de pectoral mayor con ausencia de tetilla (atelias), además se encuentra sindactilia proximal del segundo y tercer dedo, y pie equinovaro bilateral (figs. 1 y 2). Como antecedente de importancia se encuentra que la madre utilizó por vía oral y vaginal a las 5 semanas de gestación 400 µg de misoprostol con fines abortivos, presentando sangrado escaso.

El misoprostol es un análogo sintético de la prostaglandina E1 aprobado según las entidades reguladoras de medicamentos de muchos países para la prevención y el tratamiento de úlceras gástricas asociadas con el uso de antiinflamatorios no esteroideos, por su efecto antisecretor de ácidos gástricos. La exposición prenatal a misoprostol se ha asociado a la ocurrencia de defectos por disrupción vascular, principalmente la secuencia de Moebius y defectos de las extremidades de tipo terminal y transversal^{4,5}.

Las anomalías en la estructura vascular pueden ser secundarias a efectos teratógenos. Los teratógenos pueden actuar directamente disminuyendo el flujo sanguíneo o en

el desarrollo de los vasos sanguíneos cambiando la anatomía y/o la estructura^{6,7}. Las anomalías vasculares de la arteria subclavia derecha observada en síndrome de Poland pueden relacionarse con una disrupción vascular causada por misoprostol durante un período crítico^{5,8}.



Figura 1 Nótese fenotipo típico de síndrome de Moebius-Poland, hipoplasia del pectoral con atelia y pie equinovaro.



Figura 2 Nótese la parálisis facial bilateral, característica típica del síndrome de Moebius.