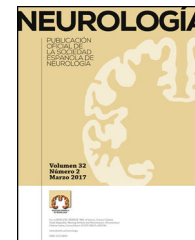




SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE NEUROLOGÍA

NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



CARTAS AL EDITOR

Leucoencefalopatía posthipóxica diferida reversible



Reversible delayed post-hypoxic leukoencephalopathy

Sr. Editor:

La leucoencefalopatía posthipóxica diferida (LPHD) es una rara complicación que puede ocurrir como consecuencia de un periodo prolongado de hipoxia cerebral.

Se presenta el caso de un varón de 43 años que es encontrado inconsciente en su domicilio. En la exploración se observa una rigidez muscular generalizada, pupilas mióticas y falta de respuesta a estímulos, con una puntuación en la escala de Coma de Glasgow de 3. Inicialmente responde a la administración endovenosa de naloxona, persistiendo importante trabajo respiratorio con taquipnea, taquicardia y roncus difusos en la auscultación. A pesar de recibir oxígeno con FiO_2 al 100% y nebulizaciones de salbutamol y bromuro de ipratropio, el paciente desarrolla una insuficiencia respiratoria aguda precisando intubación orotraqueal y ventilación mecánica. Presenta febrícula, y en la placa de tórax hay condensaciones en ambas bases pulmonares, la TAC craneal y la analítica sanguínea inicial son normales. En orina se detecta la presencia de benzodiazepinas, opioides y *cannabis*. Como antecedentes personales, sufre esquizofrenia paranoide desde la adolescencia, en tratamiento con olanzapina y amisulprida, y es consumidor ocasional de fármacos opioides, sedantes, *cannabis* y cocaína.

A los 2 días de ingreso, recupera el nivel de consciencia y la exploración neurológica es normal. Como complicación desarrolla una infección respiratoria con buena respuesta al tratamiento antibiótico y un daño renal agudo secundario a la elevación de la enzima creatinina (8.277 U/l) por probable rabdomiólisis. A los 21 días del ingreso sufre un empeoramiento brusco con somnolencia y bradipsiquia. De forma progresiva va presentando estereotipias y desinhibición motora; el lenguaje es cada vez más escaso con fluencia disminuida y comprensión alterada. Existe una rigidez en rueda dentada en las 4 extremidades. Los reflejos miotáticos son normales y el reflejo cutáneo plantar es flexor en ambos pies. En ningún momento se evidencia déficit focal de fuerza ni sensibilidad. La marcha se deteriora con imposibilidad para caminar, teniendo un gran componente apráxico. Los días siguientes, la clínica empeora hasta quedar en situación de mutismo-acinético.

En la resonancia magnética (RM) craneal, realizada 3 semanas después del evento hipóxico, destaca una extensa

afectación de sustancia blanca en las secuencias de T2 y FLAIR, y una restricción en las secuencias de difusión (figs. 1A y B).

El estudio analítico general es normal incluyendo trombofilia, autoinmunidad, serologías, cobre, lactato y niveles de enzima arilsulfatasa A. Es tratado con cuidados generales y rehabilitación, mejora progresivamente, y es dado de alta a los 2 meses y medio en situación basal. Un año después del ingreso, continua asintomático y es independiente para sus actividades diarias. Así mismo, la RM muestra una evolución radiológica muy favorable (fig. 1 C y D). Dada la recuperación clínica y radiológica, y excluidas otras posibles causas inflamatorias o infecciosas, el diagnóstico final es de LPHD reversible.

La LPHD típicamente se caracteriza por un curso bifásico con una recuperación inmediata posterior a un episodio de coma por hipoxia cerebral; seguido el debut de síntomas neuropsiquiátricos días o semanas después de dicho episodio¹ a un episodio de coma por hipoxia cerebral; seguido el debut de síntomas neuropsiquiátricos días o semanas después de dicho episodio.

La causa más frecuentemente asociada a esta entidad es la intoxicación por monóxido de carbono², pero también puede ocurrir tras otros eventos anóxicos como estrangulamientos³, *shock* hemorrágicos^{4,5} o sobredosis de opiáceos o sedantes^{6,7}, como en el caso descrito.

Desconocemos el mecanismo fisiopatológico preciso, pero dada la similitud de los hallazgos desmielinizantes en la RM con la leucodistrofia metacromática, un déficit de la enzima arilsulfatasa A, que es necesario para el recambio mielínico neuronal, podría predisponer a este síndrome^{8,9}. Se han publicado, sin embargo, varios casos como el nuestro en el que esta enzima presentaba niveles normales¹⁰. Otros mecanismos implicados son la toxicidad mieloespecífica de algunos agentes externos¹¹, las alteraciones en la regulación de la vascularización de la sustancia blanca cerebral¹² o la susceptibilidad específica de los oligodendrocitos de la sustancia blanca a la hipoxia cerebral¹³.

El cuadro clínico característico incluye deterioro cognitivo-conductual, desorientación, signos frontales, amnesia, parkinsonismo, mutismo acinético o psicosis. La imagen de RM típicamente muestra una hiperintensidad de señal en secuencias ponderadas en T2 y difusión, y el análisis del líquido cefalorraquídeo es normal. No existe un tratamiento específico, y el pronóstico es variable, pudiendo producirse una recuperación completa, probablemente relacionado con la edad¹.

En conclusión, la LPHD es una entidad infrecuente con un cuadro clínico característico típico cuya existencia se debe conocer a fin de evitar tratamientos y pruebas diagnósticas

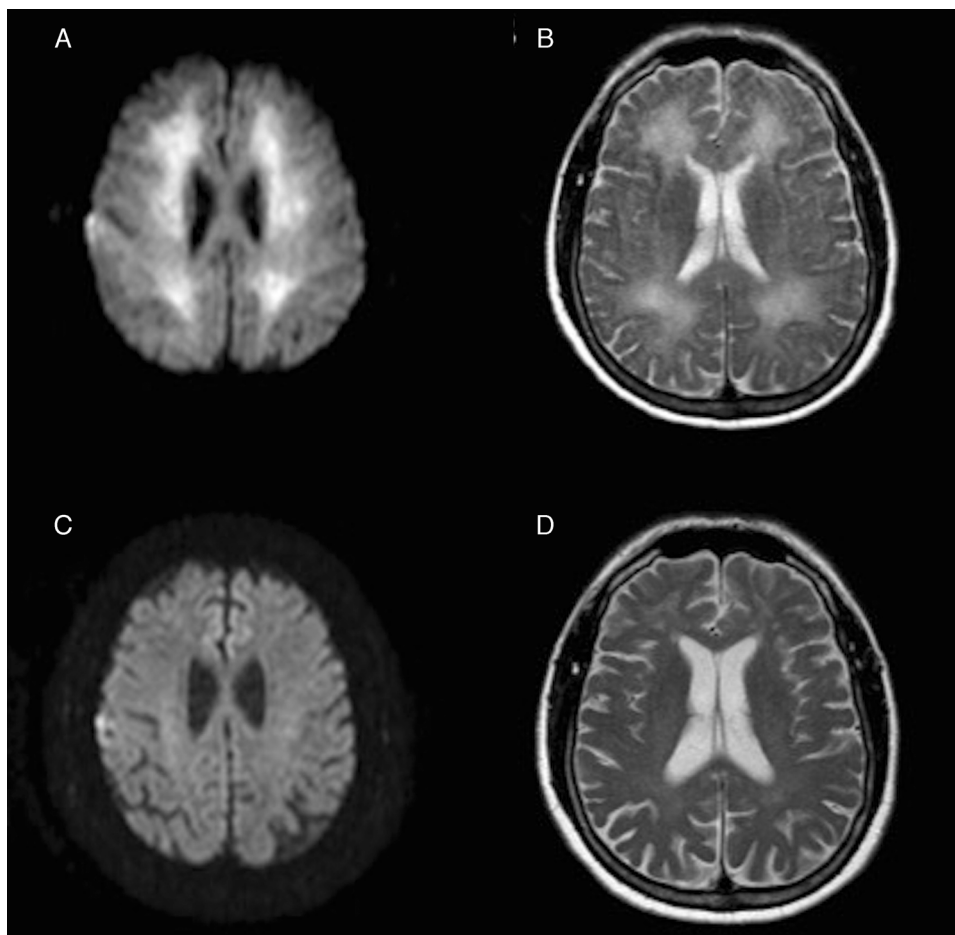


Figura 1 Imágenes axiales de la RM, obtenida 3 semanas después del evento hipóxico, con restricción en la secuencia de difusión (A) e hiperintensidad de señal en la secuencia ponderada en T2 (B) afectando de forma extensa a toda la sustancia blanca periventricular. Debajo, la misma secuencia de difusión (C) y T2 (D), un año después, mostrando la resolución de dichas alteraciones.

innecesarias, siendo la RM craneal útil para el diagnóstico y el seguimiento evolutivo.

Financiación

Para la realización del presente artículo no se ha recibido financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran la ausencia de conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Shprecher D, Mehta L. The syndrome of delayed post-hypoxic leukoencephalopathy. *NeuroRehabilitation*. 2010;26:65–72.
2. Geraldo AF, Silva C, Neutel D, Neto LL, Albuquerque L. Delayed leukoencephalopathy after acute carbon monoxide intoxication. *J Radiol Case Rep*. 2014;8:1–8.
3. Hori A, Hirose G, Kataoka S, Tsukada K, Furui K, Tonami H. Delayed postanoxic encephalopathy after strangulation. Serial neuroradiological and neurochemical studies. *Arch Neurol*. 1991;48:871–4.
4. Mizutani T, Shiozawa R, Takemori S, Tsurumaru M, Akiyama H. Delayed post-anoxic encephalopathy without relation to carbon monoxide poisoning. *Intern Med*. 1993;32:430–3.
5. Chen-Plotkin AS, Pau KT, Schmammann JD. Delayed leukoencephalopathy after hypoxic-ischemic injury. *Arch Neurol*. 2008;65:144–5.
6. Blackburn DJ, Alix JJ, Sarrigiannis P, Hoggard N, Bandmann O. Delayed toxic-hypoxic encephalopathy. *Pract Neurol*. 2013;13:114–9.
7. Okuda S, Ueno M, Hayakawa M, Araki M, Kanda F, Takano S. Delayed posthypoxic leukoencephalopathy: Case reports [Article in Japanese]. *Rinsho Shinkeigaku*. 2012;52:672–6.
8. Gottfried JA, Mayer SA, Shungu DC, Chang Y, Duyn JH. Delayed posthypoxic demyelination. Association with arylsulfatase A deficiency and lactic acidosis on proton MR spectroscopy. *Neurology*. 1997;49:1400–4.
9. Weinberger LM, Schmidley JW, Schafer IA, Raghavan S. Delayed postanoxic demyelination and arylsulfatase-A pseudodeficiency. *Neurology*. 1994;44:152–4.

10. Molloy S, Soh C, Williams TL. Reversible delayed posthypoxic leukoencephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27:1763–5.
11. Protass LM. Delayed postanoxic encephalopathy after heroin use. *Ann Intern Med.* 1971;74:738–9.
12. Ginsberg MD, Hedley-Whyte ET, Richardson EP. Hypoxic-ischemic leukoencephalopathy in man. *Arch Neurol.* 1976;33:5–14.
13. Benarroch EE. Oligodendrocytes: Susceptibility to injury and involvement in neurologic disease. *Neurology.* 2009;72:1779–85.

M. Tainta^{a,*}, P. de la Riva^a, M.Á. Urtasun^a
y J.F. Martí-Massó^{a,b,c}

^a Servicio de Neurología, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, Guipúzcoa, España

^b Facultad de Medicina, Universidad País Vasco, San Sebastián, Guipúzcoa, España

^c Área de Neurociencias, Instituto Biodonostia, San Sebastián, Guipúzcoa, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mikeltainta@gmail.com
(M. Tainta).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.11.011>
0213-4853/

© 2015 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/>).

Caracterización clínica, bioquímica y molecular de una paciente colombiana con enfermedad de Tay-Sachs



Clinical, biochemical, and molecular findings in a Colombian patient with Tay-Sachs disease

Sr. Editor:

La enfermedad de Tay-Sachs es un trastorno neurodegenerativo, autosómico recesivo, que se caracteriza por una mutación o delección en el gen de la hexosaminidasa A (HEXA), ubicado en la posición 15q23; este gen codifica para la subunidad alfa de hexosaminidasa A, una enzima lisosomal que participa en el metabolismo de los gangliósidos^{1,2}.

La enfermedad de Tay-Sachs está incluida dentro de las enfermedades de depósito lisosomal y se manifiesta generalmente después de un periodo de desarrollo neurológico normal, donde los gangliósidos (GM2), un tipo de esfingolípidos de la membrana de células del sistema nervioso central, se almacenan a causa de la carencia de la hexosaminidasa A. La acumulación de gangliósidos genera daño neurológico irreversible y la muerte del paciente a edades tempranas^{3,4}.

Presentamos el caso de una niña de 5 años, con enfermedad de Tay-Sachs caracterizada clínica, bioquímica y molecularmente.

El caso corresponde a una paciente de 5 años de edad procedente de Colombia, producto del segundo embarazo, primer hijo sin patología. Embarazo que cursó sin alteraciones, salvo percepción subjetiva de la madre de pocos movimientos fetales. A partir de los 8 días de vida, presentó emesis frecuentes sin contenido alimentario y movilización de secreciones que se volvió persistente; no hubo más hallazgos patológicos relevantes hasta los 9 meses de edad, tiempo en el cual aparecieron mioclonías inicialmente distales y posteriormente generalizadas.

Alrededor de los 10 meses, presenta involución de los hitos del desarrollo, no seguía los objetos con la mirada, no tomaba los objetos con la mano y la succión del pecho era débil. A los 11 meses de vida la paciente experimentó convulsión tónico-clónica, llegando hasta el

estatus convulsivo, por lo que fue trasladada a un servicio de urgencias donde se le realizó tomografía cerebral que no mostró ninguna alteración en ese momento, por lo que se le practicó una resonancia magnética nuclear cerebral a los 14 meses de edad (fig. 1), donde se observó alteración del patrón de mielinización, involucrando ganglios basales, principalmente putamen, globo pálido y caudado, con un componente discreto en topografía de aspecto posterior de tálamos y en topografía de tractos córtico-espinales a nivel del mesencéfalo, siendo compatible con hipomielinización.

Desde los 11 meses de edad la paciente experimentó un deterioro neurológico progresivo, neumonías aspirativas a repetición, razón por la cual decidieron realizarle una gastrostomía para disminuir los episodios broncoaspirativos. A los 3 años y medio, presenta pérdida total de la conexión con el entorno y pasó de la hipotonía a la espasticidad generalizada; a los 4 años presentó apneas centrales, por lo que se le practicó una traqueostomía con conexión a un sistema de presión positiva continua en la vía aérea.

De acuerdo con el cuadro clínico descrito, se sospechó enfermedad de Tay-Sachs, por lo que se cuantificó la actividad enzimática de la hexosaminidasa total en suero, reportada como normal, y además niveles de hexosaminidasa A, los cuales se encontraban críticamente disminuidos, 5,88% (con valores de referencia entre el 58 y el 68%); se demostró la presencia de lípidos en las células neuronales, a través de espectroscopia por resonancia magnética, encontrándose además reducciones importantes de N-acetil aspartato, niveles de colina conservados (la pérdida de N-acetil aspartato suele verse en patologías de tipo desmielinizante) y hallazgos en la resonancia magnética nuclear cerebral, encontrándose una mayor hiperintensidad de los tálamos y cambios involutivos secundarios a la enfermedad en comparación con la resonancia de los 14 meses (fig. 1). De acuerdo con los resultados de laboratorio arrojados, se solicitó secuenciación del gen HEXA, reportándose una mutación heterocigota patogénica en el intrón 9, con un cambio en el nucleótido c.1073+1G>A, mutación previamente reportada como patológica por Akli et al. en 1991⁵.

La enfermedad de Tay-Sachs, descrita en 1881 por Tay y en 1887 por Sachs, es una de las esfingolipidosis más estudiadas hasta el momento dentro del contexto de las enfermedades por depósito lisosomal⁶. El patrón de herencia característico de este trastorno, como la mayoría de los