

REVISIÓN

Síndrome de cefalea transitoria con déficits neurológicos asociados y pleocitosis en líquido cefalorraquídeo (HaNDL) con cuadro confusional, EEG compatible con afectación difusa y datos de vasoespasmismo bilateral en estudio Doppler transcraneal: presentación de un caso y revisión de la literatura[☆]



M. Hidalgo de la Cruz^{a,*}, R. Domínguez Rubio^a, E. Luque Buzo^a, F. Díaz Otero^a, P. Vázquez Alén^a, J. Orcajo Rincón^b, J. Prieto Montalvo^c, A. Contreras Chicote^a y F. Grandas Pérez^a

^a Servicio de Neurología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^b Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^c Servicio de Neurofisiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido el 27 de septiembre de 2016; aceptado el 5 de febrero de 2017

PALABRAS CLAVE

HaNDL.
Pseudomigraña con pleocitosis;
Síndrome confusional;
Vasoespasmismo;
Doppler transcraneal;
Consumo de cannabis y cocaína

Resumen

Introducción: El síndrome de cefalea y déficits neurológicos transitorios con pleocitosis en líquido cefalorraquídeo (acrónimo en inglés, HaNDL) se caracteriza por la presencia de uno o más episodios de cefalea y déficits neurológicos transitorios asociados con linfocitosis en líquido cefalorraquídeo. Hasta la fecha actual se han reportado escasos episodios de HaNDL con clínica compatible con cuadro confusional, y no se encuentran descritas mediciones de Doppler transcraneal (DTC) en pacientes afectados de HaNDL y cuadro confusional. En los registros DTC realizados en pacientes con afectación focal se han objetivado datos indicativos de alteraciones vasomotoras.

Desarrollo: Presentamos el caso clínico y los resultados de pruebas complementarias de un varón de 42 años afecto de cefalea, síndrome confusional, pleocitosis, electroencefalograma (EEG) con enlentecimiento difuso, DTC con elevación de velocidades en ambas arterias cerebrales medias y tomografía computarizada por emisión de fotón único compatible con afectación difusa de predominio hemisférico izquierdo.

[☆] Trabajo presentado en la LXVII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología 2015.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mila.hidalgo.nrl@gmail.com (M. Hidalgo de la Cruz).

Conclusiones: Aportamos a la literatura el primer paciente descrito que aúna síndrome de HaNDL, cuadro confusional, EEG compatible con afectación difusa y DTC con aceleración de velocidades. Nuestros hallazgos sugieren una relación entre las alteraciones vasomotoras y la fisiopatología del HaNDL, y consideramos que el DTC es una herramienta útil para el diagnóstico precoz del HaNDL.

© 2017 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

HaNDL;
Pseudomigraine with pleocytosis;
Acute confusional syndrome;
Cerebral vasomotor changes;
Transcranial Doppler;
Cannabis and cocaine use

Syndrome of transient headache and neurological deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL) in a patient with confusional symptoms, diffuse EEG abnormalities, and bilateral vasospasm in transcranial Doppler ultrasound: A case report and literature review

Abstract

Introduction: HaNDL syndrome (transient headache and neurological deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis) is characterised by one or more episodes of headache and transient neurological deficits associated with cerebrospinal fluid lymphocytosis. To date, few cases of HaNDL manifesting with confusional symptoms have been described. Likewise, very few patients with HaNDL and confusional symptoms have been evaluated with transcranial Doppler ultrasound (TCD). TCD data from patients with focal involvement reveal changes consistent with vasomotor alterations.

Development: We present the case of a 42-year-old man who experienced headache and confusional symptoms and displayed pleocytosis, diffuse slow activity on EEG, increased blood flow velocity in both middle cerebral arteries on TCD, and single-photon emission computed tomography (SPECT) findings suggestive of diffuse involvement, especially in the left hemisphere.

Conclusions: To our knowledge, this is the first description of a patient with HaNDL, confusional symptoms, diffuse slow activity on EEG, and increased blood flow velocity in TCD. Our findings suggest a relationship between cerebral vasomotor changes and the pathophysiology of HaNDL. TCD may be a useful tool for early diagnosis of HaNDL.

© 2017 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El síndrome de cefalea y déficits neurológicos transitorios con pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (acrónimo en inglés, HaNDL), también denominado pseudomigraña con pleocitosis, es un síndrome caracterizado por la presencia de episodios de moderada o severa cefalea de horas de duración, con resolución completa posterior, que se acompañan o se siguen de déficits neurológicos transitorios¹. Estos episodios están íntimamente relacionados con la pleocitosis de líquido cefalorraquídeo (LCR) y recurren en menos de 3 meses¹. El predominio linfocitario en la pleocitosis (> 15 células/ μ l) y la normalidad del resto de pruebas complementarias (neuroimagen, cultivos LCR y otros) se encuentran contempladas dentro de los criterios, pero no son imprescindibles para su diagnóstico¹. Se han descrito diversas patologías cuya manifestación clínica inicial es la descrita para el síndrome de HaNDL²⁻¹⁰, por lo que es necesario realizar las pruebas complementarias que permitan descartar dichas patologías. La presentación clínica más frecuente suele ser sintomatología focal sensitiva (78%), afasia (66%) o sintomatología motora (56%). La sintomatología visual (18%) es poco frecuente¹¹ y la afectación basilar es rara¹². La

afectación difusa o cuadro confusional como forma de presentación clínica se ha descrito en la literatura en escasas ocasiones^{11,13-23}.

Hasta la fecha actual, en escasas publicaciones se han descrito mediciones de Doppler transcraneal (DTC) en estos pacientes, obteniéndose datos indicativos de alteraciones vasomotoras^{24,25}. Los casos referidos presentaban sintomatología compatible con afectación focal^{24,25}.

En este reporte presentamos el caso de un paciente finalmente diagnosticado de síndrome de HaNDL cuyas pruebas complementarias, en especial los hallazgos del DTC, señalan la importancia de las alteraciones vasomotoras en la fisiopatología del HaNDL. Además, realizamos una revisión de la literatura para estudiar esta relación y proponer el uso del DTC como herramienta diagnóstica del HaNDL.

Pacientes y métodos

Varón de 42 años, consumidor habitual de cannabis y ocasional de cocaína, sin antecedentes de migraña ni otros de interés.

El paciente fue traído inicialmente a nuestro hospital por un cuadro de inicio brusco consistente en cefalea holocraneal leve, alteración de la emisión del lenguaje con parafasias y bloqueos, acompañados de hipoestesia en hemica y miembro superior derechos, autolimitado en minutos. A destacar que realizó consumo de cannabis en el día previo al episodio y refirió un consumo de cocaína 7 días antes del inicio del cuadro.

El paciente fue ingresado en la unidad de ictus de nuestro hospital. Se realizó estudio vascular reglado de ictus en joven, según el protocolo «Ictus en Joven» establecido en dicha unidad. Se objetivó analítica sanguínea con hemograma, coagulación, bioquímica, perfiles renal, hepático, lipídico, férrico, hormonal e inmunológico, serologías y marcadores tumorales sin alteraciones. El estudio Doppler de troncos supraaórticos, el DTC, la tomografía computarizada (TC) craneal, el ecocardiograma transtorácico y el Holter-electrocardiograma fueron normales. Con el diagnóstico de accidente isquémico transitorio (AIT) carotídeo izquierdo, fue dado de alta tras un periodo de observación hospitalaria de 24 h, asintomático. En su domicilio, 7 días después de ser dado de alta, realizó nuevo consumo de cannabis.

Nueve días después del alta hospitalaria, pocas horas tras despertarse, el paciente presentó un cuadro de intensa cefalea holocraneal y alteración conductual, sin otras alteraciones neurológicas asociadas, que requirió sedoanalgesia e intubación por parte del equipo de emergencias domiciliarias. A su llegada a nuestro hospital se realizó TC craneal y angio-TC craneal, sin alteraciones de interés. Fondo de ojo sin alteraciones sugestivas de papiledema.

Durante las primeras horas en cuidados intensivos el paciente presentó un pico febril de hasta 37,9 °C, por lo que se procedió a realizar punción lumbar diagnóstica en la que el LCR mostró pleocitosis (40 leucocitos/campo) con predominio monocitario (99%) y proteinorraquia (100 mg/dl), con glucosa en rango de la normalidad. Ante la sospecha de encefalitis herpética se inició tratamiento con aciclovir (10 mg/kg/8 h) que fue suspendido 5 días después ante la negatividad de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para herpesvirus en dos determinaciones de LCR.

El electroencefalograma (EEG) realizado al día siguiente de su reingreso fue compatible con encefalopatía difusa (fig. 1). El DTC 48 h después del inicio del cuadro confusional constató elevación de velocidades en el segmento

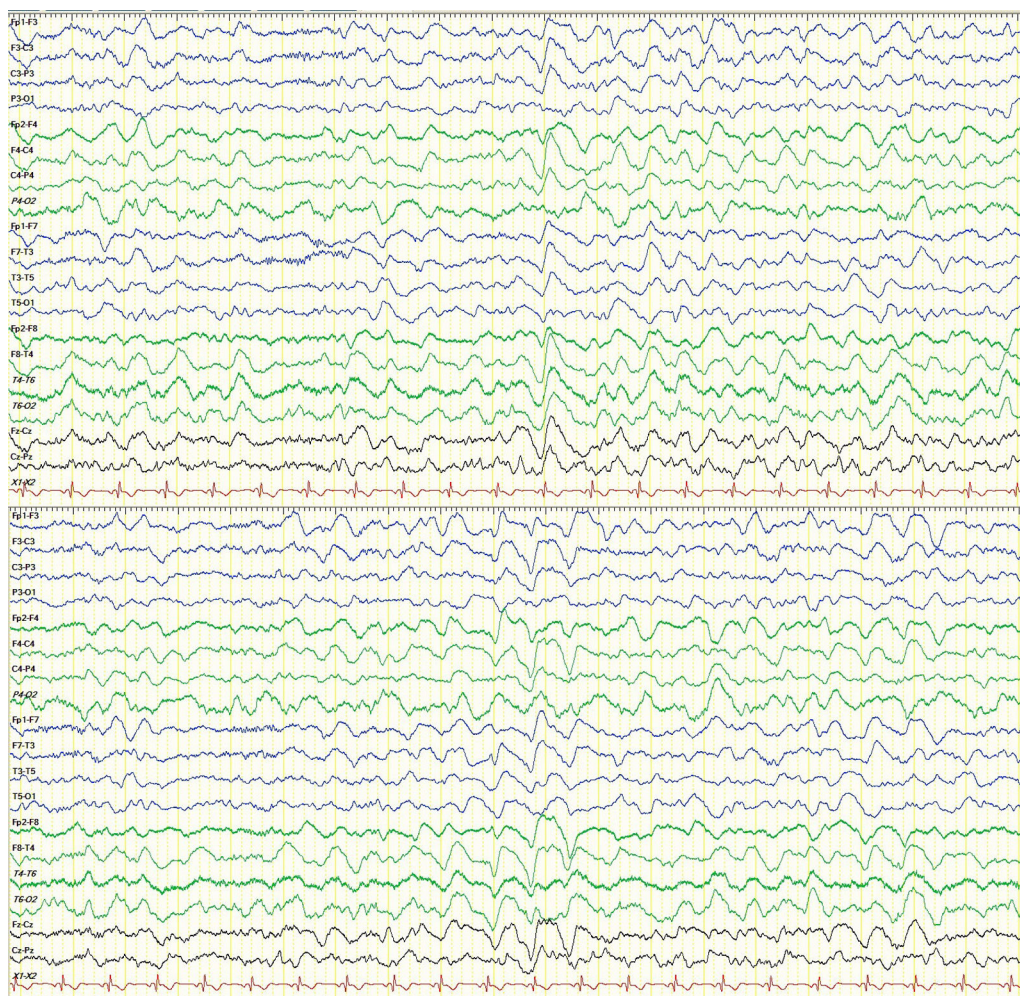


Figura 1 Registro electroencefalográfico (EEG) día 2 (segundo episodio): montaje longitudinal a 7 μ V/mm. Actividad de fondo globalmente lentificada de grado importante, actividad delta rítmica, con morfología bi-trifásica ocasional que sugiere la presencia de una encefalopatía difusa.

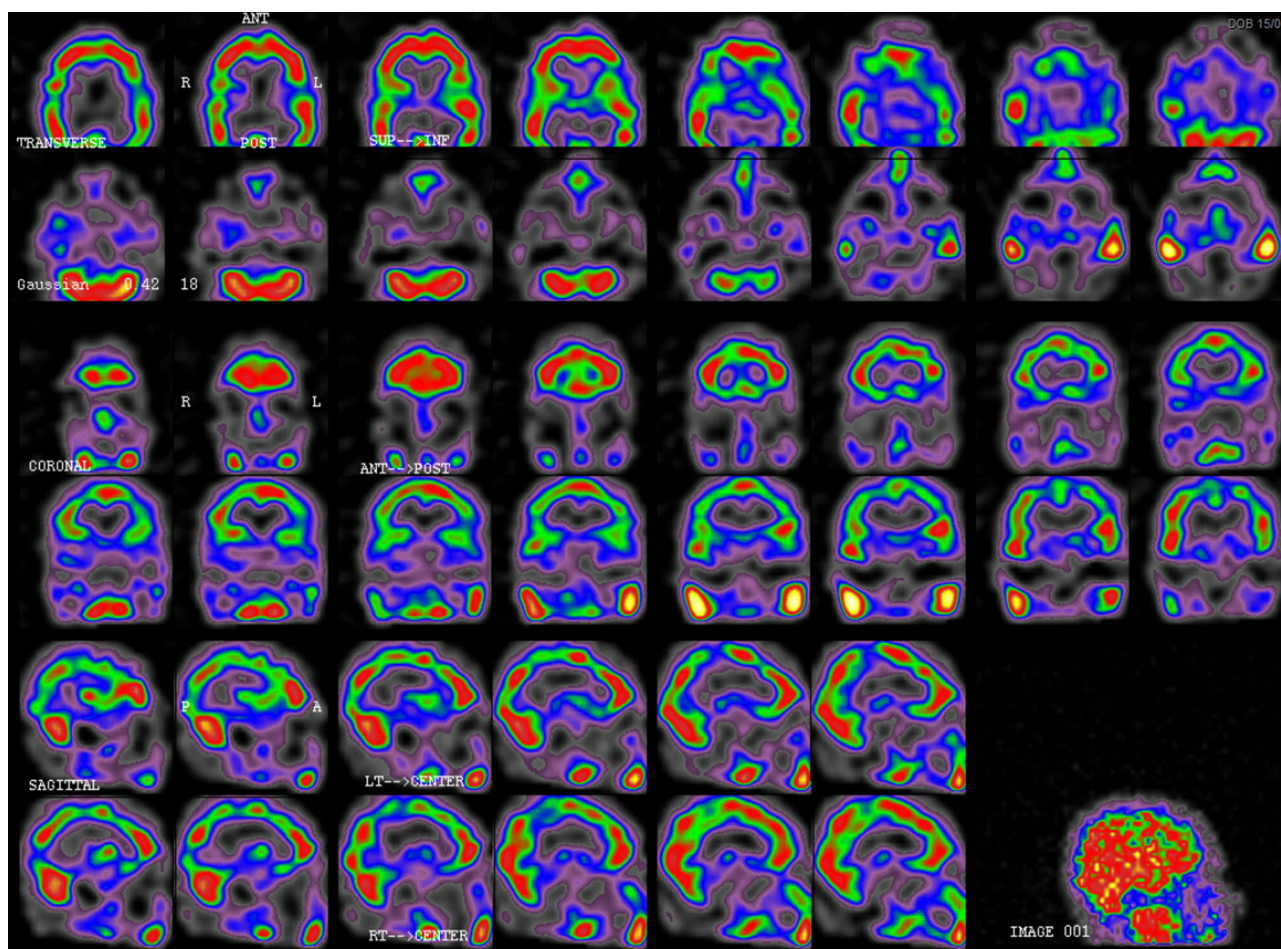


Figura 2 Tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT) día 16 (segundo episodio): moderada hipoperfusión temporoparietal bilateral de predominio izquierdo, con discreta afectación del córtex frontal dorsolateral y occipital.

M1 de la arteria cerebral media (ACM) de ambos lados, de hasta 142 cm/s, sugestiva de vasoespasmo cerebral. Se inició nimodipino en perfusión. Tras 4 días de tratamiento se procedió a realizar un nuevo DTC, en el que se objetivó la normalización de las velocidades de la ACM de forma bilateral. El nimodipino fue suspendido. No se obtuvieron otros hallazgos a destacar en los DTC realizados.

Tras la retirada de sedación el paciente continuó con cuadro delirante con componente paranoide, asociando alucinaciones visuales complejas de forma ocasional.

Se amplió el estudio del LCR mediante punción lumbar el tercer y el octavo día, donde destacaba la disminución progresiva de las cifras de leucocitos (22 y 20 leucocitos/campo, respectivamente), con proteinorraquia mantenida (66 y 138 mg/dl). Las serologías para microorganismos neurótrofos fueron negativas. En el análisis inmunológico se objetivó disfunción de la barrera hematoencefálica (BHE) con elevación de índices de IgM, IgA y albúmina, así como síntesis intratecal de IgA, con bandas oligoclonales negativas. Los anticuerpos antirreceptor de canales de sodio, calcio, potasio, cloro y el cribado de anticuerpos onconeuronales fueron negativos.

Se realizó resonancia magnética (RM) cerebral con angio-RM al cuarto día de su reingreso, que incluía secuencias de difusión, sin alteraciones significativas. Se descartó la presencia de alteraciones estructurales compatibles con

síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES). La presentación clínica, así como el resto de pruebas complementarias ya realizadas, indicaban que la probabilidad de síndrome de vasoconstricción cerebral reversible² o vasculitis era muy baja, por lo que no se realizó angiografía diagnóstica. Teniendo en cuenta las alteraciones clínicas y analíticas observadas, el HaNDL se postuló como posibilidad diagnóstica, por lo que se procedió a realizar una SPECT. La SPECT fue realizada 16 días tras el inicio del cuadro (fig. 2), y mostró una moderada hipoperfusión temporoparietal bilateral de predominio izquierdo, con discreta afectación del córtex frontal dorsolateral y occipital.

El cuadro cedió a los 13 días de ingreso, quedando el paciente asintomático. Dado el diagnóstico de presunción de HaNDL, y ante la buena evolución del paciente, fue dado de alta tras 16 días de ingreso. En la SPECT de control a los 2 meses (fig. 3) se objetivó mejoría de la perfusión cortical cerebral respecto a la previa, aunque persistía leve-moderada hipoperfusión temporoparietal bilateral. La remisión clínica persiste desde entonces.

Discusión

La fisiopatología del HaNDL se ha visto sometida a varias hipótesis. En su descripción inicial se postuló que la causa

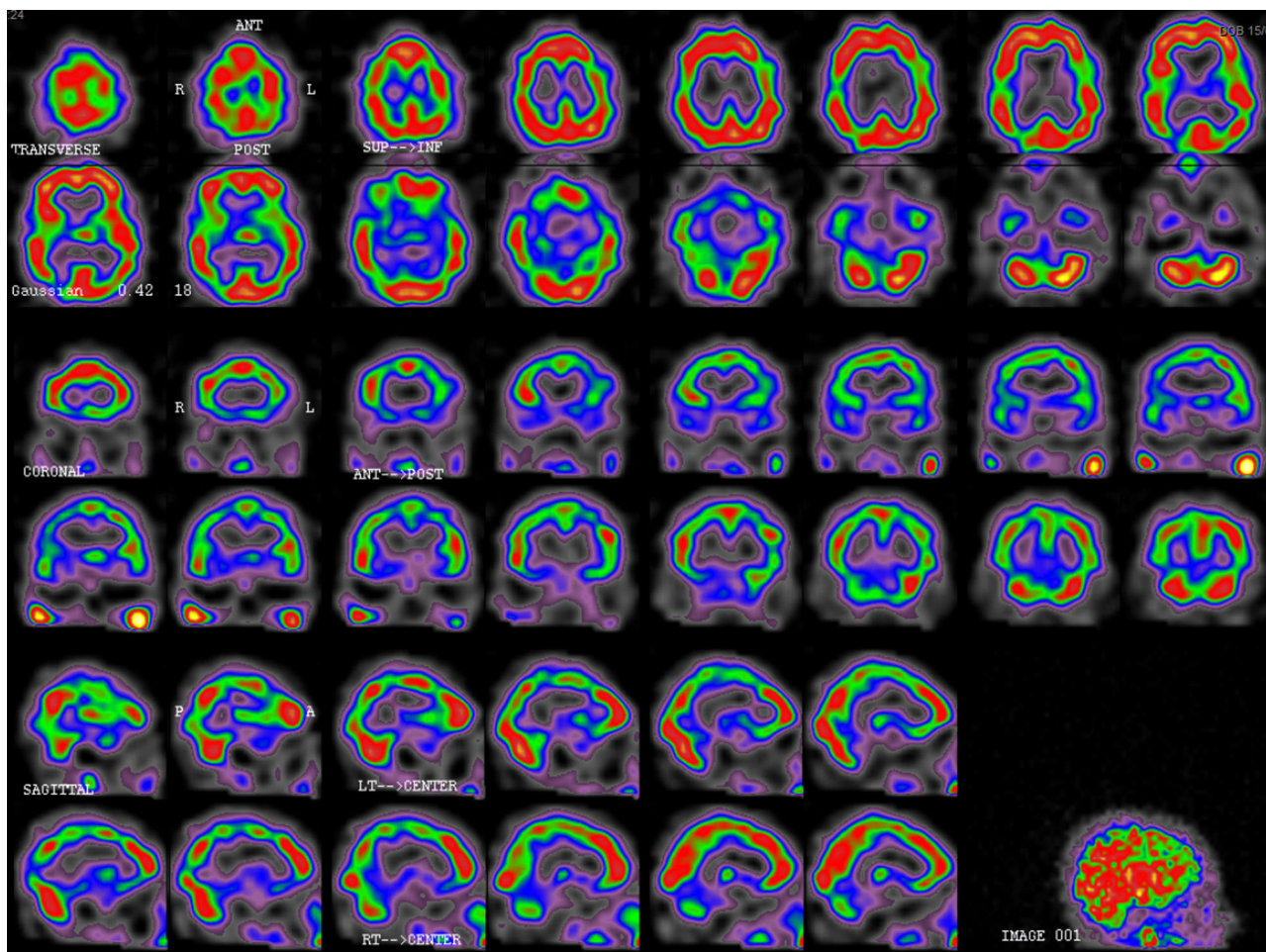


Figura 3 SPECT de control 2 meses tras la resolución clínica: mejoría de la perfusión cortical cerebral con persistencia de leve-moderada hipoperfusión temporoparietal bilateral.

bien podía ser un fenómeno migraña-like ante respuestas inflamatorias del SNC²⁶. Posteriormente se postuló que la activación del sistema inmune, mediante la generación de citocinas proinflamatorias^{27,28} o la producción de anticuerpos contra antígenos neuronales o vasculares, generaría una vasculitis leptomenígea relacionada con el fenómeno de depresión cortical propagada^{29,30}. Otros autores, teniendo en cuenta los hallazgos obtenidos en los estudios DTC^{24,25} y SPECT^{31,32}, así como la descripción de episodios de HaNDL tras ingesta de sustancias vasoconstrictoras⁴, han descrito la alteración en el metabolismo neuronal o hipoperfusión cerebral regional como epifenómenos a considerar dentro del síndrome. El test de reactividad a hipocapnia e hipercapnia ha demostrado en algunos pacientes un estado permanente de vasodilatación arteriolar²⁵.

Los hallazgos en nuestro paciente nos hacen suponer la presencia de un doble mecanismo fisiopatológico subyacente en el HaNDL. Tras un episodio de vasoconstricción inicial es posible que exista un fenómeno de hiperperfusión que genere alteraciones en la BHE²⁰. Estas alteraciones en la BHE producirían una respuesta inflamatoria acompañante²⁰. En nuestro caso, el paciente presenta como antecedente consumo de sustancias vasoconstrictoras (cocaína⁴, cannabis³³),

así como hallazgos característicos de vasoconstricción en el DTC. Además, no podemos descartar que, de forma secundaria a las alteraciones vasomotoras, existan alteraciones en la BHE que justifiquen la respuesta inflamatoria presente en el LCR de nuestro paciente. La SPECT de control mostró tendencia a la resolución de las alteraciones de perfusión descritas, destacando que las alteraciones vasomotoras intervienen de forma fundamental en la fisiopatología del cuadro.

Hasta el momento, los casos en los que se ha realizado DTC presentaban clínica neurológica con afectación focal. En dichos pacientes se han descrito descensos e incrementos asimétricos de las velocidades de flujo sanguíneo y la pulsatilidad de las ACM, demostrando así la existencia de alteraciones vasomotoras a nivel focal²⁴. Los cambios descritos en las velocidades siempre se encontraban en relación con la focalidad neurológica del paciente, de forma similar a lo descrito en la SPECT^{31,32}. En los casos descritos de afectación difusa, a diferencia de nuestro paciente, no se realizó DTC, por lo que no podemos comparar la presencia o no de alteraciones unilaterales o bilaterales a nivel vasomotor. Consideramos interesante implantar la realización de DTC en los pacientes con sospecha de síndrome de

HaNDL con el objetivo de: a) confirmar los hallazgos DTC objetivados hasta el momento; b) estudiar la relación entre las alteraciones vasomotoras y la fisiopatología del HaNDL, y c) estudiar los parámetros que permitan establecer el DTC como una nueva herramienta diagnóstica no invasiva en los pacientes con sospecha de síndrome de HaNDL. En conclusión, describimos el caso de un paciente con síndrome de HaNDL y clínica compatible con cuadro confusional. Con respecto a lo publicado previamente, podemos destacar un EEG compatible con dicha afectación difusa y SPECT con afectación global de predominio izquierdo. Además, es el primer paciente en el que el estudio DTC realizado en la fase aguda demostró aceleración de velocidades en la ACM de ambos lados como dato de vasoespasmo. Dados nuestros hallazgos, y en base a lo descrito en la literatura, consideramos que las alteraciones vasomotoras son mecanismos implicados en la fisiopatología del cuadro. Además, las alteraciones encontradas en nuestro paciente, junto a las descritas en la bibliografía, parecen indicar que el DTC es una herramienta útil a establecer en el diagnóstico precoz de pacientes con HaNDL.

Financiación

Este trabajo no ha recibido financiación durante su realización (por organismo público, entidad privada u otros).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33:629–808.
- Ducros A, Boukoubza M, Porcher R, Sarov M, Valade D, Bussier MG. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. *Brain*. 2007;130:3091–101.
- Marti-Masso JF. Concerning the initial description of pseudomigraine syndrome with cerebrospinal fluid pleocytosis. *Rev Neurol*. 2008;46:192.
- Gekeler F, Holtmannspotter M, Straube A, Klopstock T. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging during the aura of pseudomigraine with temporary neurologic symptoms and lymphocytic pleocytosis. *Headache*. 2002;42:294–6.
- Kurtuncu M, Kaya D, Zuliani L, Erdag E, Icoz S, Ugurel E, et al. CACNA1H antibodies associated with headache with neurological deficits and cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL). *Cephalalgia*. 2013;33:123–9.
- Finke C, Mengel A, Pruss H, Stocker W, Meisel A, Ruprecht K. Anti-NMDAR encephalitis mimicking HaNDL syndrome. *Cephalalgia*. 2014;34:1012–4.
- Gomez-Alonso J, Munoz-Garcia D, Rodriguez-Rodriguez M. HaNDL syndrome and Hashimoto's encephalopathy. *Rev Neurol*. 2008;46:255–6.
- Jover-Saenz A, Porcel-Perez JM, Rubio-Caballero M. Pseudomigraine with temporary neurological symptoms and cerebrospinal fluid pleocytosis. *Rev Neurol*. 1999;28:437–8.
- Crespo JM, Sesar A, Misa MJ, Arias M. Pseudomigraine as a symptom of carbon monoxide intoxication. *Rev Neurol*. 2001;32:1047–8.
- Santos S, Sierra Bergua B, de los Martires Armingol I, Navarro Calzada J, Perez Lazaro C, Garces Redondo M, et al. Migraine with pleocytosis: A case of atypical progression. *Rev Neurol*. 2004;38:446–8.
- Ho BL, Lai CL, Hsu CY. Acute confusion in headache with neurologic deficits and cerebrospinal fluid lymphocytosis syndrome. *Am J Emerg Med*. 2012;30:e2077–8.
- Gomez-Aranda F, Canadillas F, Marti-Masso JF, Diez-Tejedor E, Serrano PJ, Leira R, et al. Pseudomigraine with temporary neurological symptoms and lymphocytic pleocytosis. A report of 50 cases. *Brain*. 1997;120(Pt 7):1105–13.
- Mateo I, Pinedo A, Gomez-Beldarrain M, Basterretxea JM, Garcia-Monco JC. Recurrent stroke associated with cannabis use. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:435–7.
- Tada Y, Negoro K, Abe M, Ogasawara J, Kawai M, Morimatsu M. A patient of migraine-like headache with amnesia, pleocytosis and transient hypoperfusion of cerebral blood flow. *Inter Med*. 2005;44:743–6.
- Parissis D, Ioannidis P, Balamoutsos G, Karacostas D. Confusional state in the syndrome of HaNDL. *Headache*. 2011;51:1285–8.
- Nelson S. Confusional state in HaNDL syndrome: Case report and literature review. *Case Rep Neurol Med*. 2013;2013:317685.
- Lo Re M, di Sapio A, Malentacchi M, Granieri L, Bertolotto A. Acute confusional state in HaNDL syndrome (transient headache and neurologic deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis). *Neurol Sci*. 2015;36:477–8.
- Panda AK, Muralikrishnan K, Sarraf G, Mallik S. Headache with neurological deficits and CSF lymphocytosis: A meningism and psychosis mimic. *American Journal of Internal Medicine*. 2013;1:7–9.
- Giorgetti A, Mariani G, Patrino GM, Romorini A. The transient syndrome of headache with neurological deficits, cerebrospinal fluid pleocytosis and acute confusional state: a case report. *J Headache Pain*. 2005;6:476.
- Arpa J, Coya J. Re: Migrainous syndrome with CSF pleocytosis. SPECT findings Caminero AB, Pareja JA, Arpa J, Vivancos F, Paloma F, Coya J. (*Headache*. 1997; 37:511-515.). *Headache*. 1998;38:481–2.
- Soto-Insuga V, Lopez-Villanueva L, Rodrigo M, Mois Aroyo I, Losada R, Soriano-Guillen L. Confusion as a presentation symptom of pseudomigraine with pleocytosis in a paediatric patient. *An Pediatr (Barc)*. 2014;80:394–8.
- Martinez-Velasco E, Mulero P, Baron J, Amer M, Guerrero AL. Confusional state in HaNDL syndrome: an uncommon clinical manifestation. *Neurol Sci*. 2016;37:483–5.
- Frediani F, Bussone G. Confusional state as first symptom of HaNDL syndrome. *Neurol Sci*. 2015;36(Suppl 1):71–4.
- Kappler J, Mohr S, Steinmetz H. Cerebral vasomotor changes in the transient syndrome of headache with neurologic deficits and CSF lymphocytosis (HaNDL). *Headache*. 1997;37:516–8.
- Serrano-Castro PJ, Amrani Y, Olivares-Romero J. Cerebral hemodynamics in the syndrome of pseudomigraine with csf-pleocytosis: a transcranial doppler study. *Rev Neurol*. 2000;31:407–11.
- Bartleson JD, Swanson JW, Whisnant JP. A migrainous syndrome with cerebrospinal fluid pleocytosis. *Neurology*. 1981;31:1257–62.
- Serrano PJ, Arnal C, Carnero C, Minguez A, Foronda J, Hernandez FJ. Four new cases and a review of the literature concerning the migraine with csf pleocytosis syndrome. *Rev Neurol*. 1995;23:756–9.
- Garcia-Estevez DA, Vadillo-Gonzalez FJ, Fernandez-Cebrian S, Pita-Perez MJ. Pseudomigraine with pleocytosis: A pediatric case with cerebellar ataxia and mumps virus infection]. *Rev Neurol*. 2009;48:108–10.

29. Pascual J, Valle N. Pseudomigraine with lymphocytic pleocytosis. *Curr Pain Headache Rep.* 2003;7:224–8.
30. Martin-Balbuena S, Arpa-Gutierrez FJ. Pseudomigraine with cerebrospinal fluid pleocytosis or syndrome of headache, temporary neurological deficit and cerebrospinal fluid. A historical review. *Rev Neurol.* 2007;45:624–30.
31. Caminero AB, Pareja JA, Arpa J, Vivancos F, Palomo F, Coya J. Migrainous syndrome with CSF pleocytosis. SPECT findings. *Headache.* 1997;37:511–5.
32. Fuentes B, Diez Tejedor E, Pascual J, Coya J, Quirce R. Cerebral blood flow changes in pseudomigraine with pleocytosis analyzed by single photon emission computed tomography. A spreading depression mechanism? *Cephalalgia.* 1998;18:570–3, discussion 531.
33. Wolff V, Lauer V, Rouyer O, Sellal F, Meyer N, Raul JS, et al. Cannabis use, ischemic stroke, and multifocal intracranial vasoconstriction: A prospective study in 48 consecutive young patients. *Stroke.* 2011;42:1778–80.