

dio de enfoque mediante informadores clave. *Neurología*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.006>.

6. Rasmussen K, Hartshorn J. A Comparison of Epilepsy Patients in a Traditional Ambulatory Clinic and a Telemedicine Clinic. *Epilepsia*. 2005;46:767–70, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.44804.x>.
7. McNamara D. COVID-19: Telemedicine Gets Real Fast Across Neurology. *Medscape*. 2020 [consultado 22 Abr 2020]. Disponible en: <https://www.medscape.com/viewarticle/927714>.

V. Hernando-Requejo^{a,b,c,*}, N. Huertas-González^a,
J. Lapeña-Motilva^a
y G. Ogando-Durán^a

^a *Servicio de Neurología, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España*

^b *Servicio de Neurología, Hospital Universitario HM Sanchinarro, Madrid, España*

^c *Departamento de Ciencias Médicas Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad CEU San Pablo, Madrid, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: virgiliohernandorequejo@gmail.com
(V. Hernando-Requejo).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.014>
0213-4853/

© 2020 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/>).

Manifestaciones neurológicas como presentación inicial de la enfermedad relacionada con IgG4



Neurological symptoms as the initial manifestation of IgG4-related disease

Sr. Editor:

La enfermedad relacionada con IgG4 (ER IgG4) es una entidad sistémica que incluye a un grupo heterogéneo de condiciones que presentan en común lesiones tumefactas de los órganos afectados, con infiltrado linfoplasmocitario rico en células plasmáticas IgG4 positivas organizados en un patrón estoriforme de fibrosis¹. Dado los distintos nombres que recibió esta entidad a lo largo de la historia, la prevalencia e incidencia son desconocidas. Generalmente se presenta entre la 6-7.^a década de la vida, afectando de forma predominante a los varones (60-80%)². El mecanismo fisiopatológico sigue siendo desconocido, aunque las teorías más relevantes postulan un fenómeno autoinmune o alérgico, con una reacción TH-2 desproporcionada a un antígeno aún no identificado³. Las manifestaciones clínicas y formas de presentación son variadas, pudiendo afectar a múltiples órganos, siendo diagnóstico diferencial de distintos procesos neoplásicos, infecciosos e inflamatorios (tabla 1)⁴. El compromiso del sistema nervioso central (SNC) es infrecuente, aunque existen síndromes neurológicos estrechamente vinculados a ER IgG4, como son la paquimeningitis hipertrófica (PH) y la hipofisitis (HF)⁵. Se presentan 2 casos de ER IgG4 probable con manifestaciones neurológicas como síntomas iniciales. Nuestro objetivo es analizar las distintas formas de presentación neurológica de la ER IgG4, a fin de aumentar la sospecha diagnóstica del médico neurólogo general, para realizar un tratamiento efectivo precoz.

Caso 1

Varón de 77 años de edad, que consultó por diplopía asociada a escalofríos y sudoración nocturna de 6 años de evolución.

En el examen físico se objetivó tumoración supraorbitaria derecha con proptosis y limitación de la motilidad ocular ipsilateral, anacusia bilateral y paresia facial periférica derecha. En la resonancia magnética (RM) de cerebro se objetivó refuerzo paquimeningeo de predominio infratentorial y tumoración que compromete la glándula lagrimal derecha (fig. 1A, B y c). El análisis de laboratorio evidenció eritrosedimentación de 60 mm/h y proteína C reactiva de 34,21 mg/l. Los valores de IgG total y subtipo 4 en suero fueron normales. En líquido cefalorraquídeo (LCR) presentó hiperproteinorraquia, sin hallazgos microbiológicos ni células neoplásicas. La tomografía computarizada (TC) de abdomen mostró aumento de tamaño de ambos riñones a expensa de lesiones infiltrativas (fig. 1D). El estudio anatomopatológico de la biopsia renal mostró extenso infiltrado linfoplasmocitario e inmunomarcación positiva para CD138 e IgG4. Se interpretó como ER IgG4 probable, y se inició tratamiento con corticoides por vía oral y azatioprina, sin nuevas manifestaciones clínicas, con normalización de los parámetros de inflamación en el laboratorio y resolución del refuerzo paquimeningeo, tras 6 meses de seguimiento. Sin embargo, se mantuvo la anacusia bilateral como secuela.

Caso 2

Varón de 58 años de edad, que consultó por cefalea, visión borrosa y discromatopsia de 4 meses de evolución. En el examen físico se objetivó agudeza visual de 20/70 en ambos ojos. En la RM cerebral se observó aumento difuso del tamaño hipofisario con realce con contraste, asociado a refuerzo paquimeningeo bifrontal y peritroncal (fig. 1E y F). En el análisis de laboratorio presentó eritrosedimentación de 70 mm/h y proteína C reactiva 44,4 mg/l asociado a panhipopituitarismo, con valores normales de IgG total y subtipo 4 en suero. En LCR presentó hiperproteinorraquia, sin evidencia microbiológica ni neoplásica. La TC de abdomen y centellograma con galio detectó imagen compatible con fibrosis retroperitoneal (fig. 1G). El estudio anatomopatológico de biopsia de hipófisis mostró extenso infiltrado linfoplasmocitario e inmunomarcación positiva para CD138 e IgG4. Se interpretó como ER IgG4 probable y debido al compromiso severo de ambos nervios ópticos se comenzó tratamiento combinado con corticoides y ciclofosfamida

Tabla 1 Criterios diagnósticos clínicos integrales y síndromes reconocidos bajo el espectro de enfermedades relacionadas con IgG4 (ER IgG4)

Criterios diagnósticos	Síndromes
1 Examen clínico que demuestre masas o agrandamientos difusos/localizados en uno o varios órganos	-Pancreatitis autoinmune -Síndrome de Mikulicz
2 Elevadas concentraciones séricas de IgG4 (≥ 135 mg/dl)	-Tumor de Küttner
3 Examen anatómo-patológico que muestre:	-Fibrosis mediastinal -Tiroiditis de Riedel
a. Marcado infiltrado linfocítico, plasmocitario y fibrosis	-Fibrosis retroperitoneal -Esclerosis mesentérica
b. Infiltrado de plasmocitos IgG4+: relación de células IgG4+/IgG+ > 40% y > 10 células plasmáticas IgG4+/campo de alta potencia	-Fibrosis multifocal -Seudotumor inflamatorio -Fibrosis angiocéntrica eosinófila -Fibroesclerosis multifocal -Periaortitis y periarteritis -Aneurisma aórtico inflamatorio -Nefritis tubulointersticial hipocomplementémica idiopática con depósitos extensos tubulointersticiales -Paquimeningitis hipertrófica -Hipofisitis

Diagnóstico: definitivo: 1 + 2 + 3; probable: 1 + 3; posible: 1 + 2.

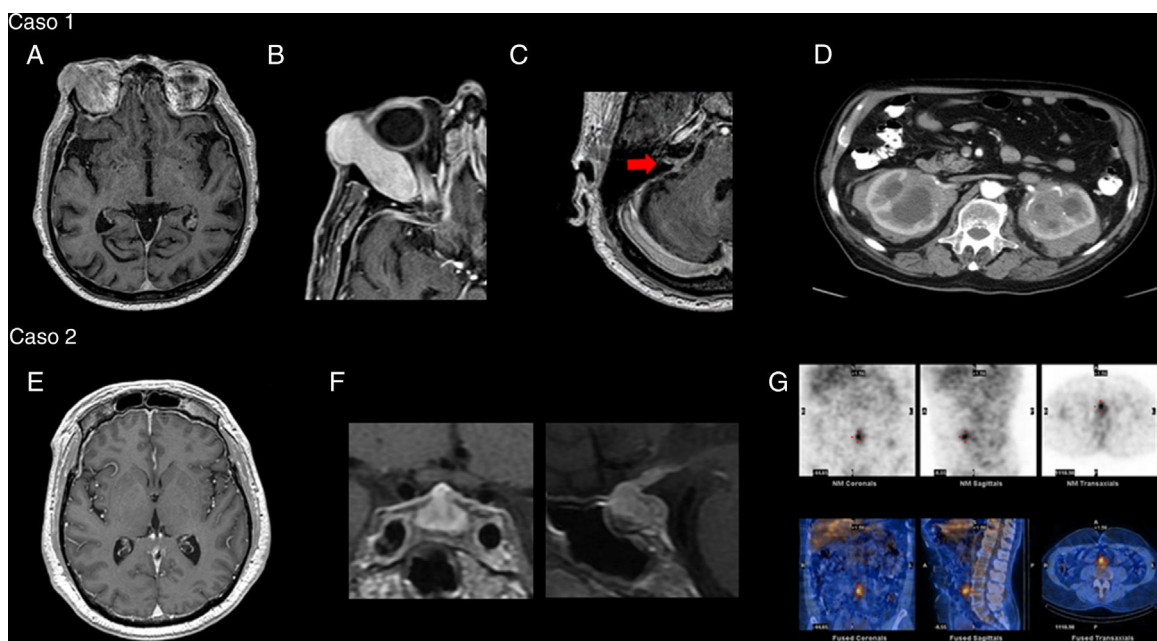


Figura 1 Caso 1: A) RM de cerebro (T1 con gadolinio): realce paquimeníngeo difuso; B) Lesión expansiva en órbita derecha con refuerzo homogéneo tras la administración de contraste que desplaza al globo ocular; C) Compromiso de paquete facio-acústico (flecha); D) TC de abdomen con contraste: formación expansiva-infiltrativa que compromete ambos riñones, con refuerzo heterogéneo tras la administración de contraste. Caso 2: E) RM de cerebro (T1 con gadolinio): realce paquimeníngeo difuso; F) Incremento difuso del tamaño y señal heterogénea de hipófisis con marcado refuerzo homogéneo tras la administración de contraste; G) Centellograma marcado con galio: hipercaptación peri-aórtica e intercavo-aórtica en topografía del retroperitoneo prevertebral con extensión al sector anterior del espacio discal L4-L5.

endovenosos, asociado a plasmaféresis con respuesta regular inicialmente. Posteriormente, continuó tratamiento con azatioprina evolucionando a los 20 meses sin nuevas manifestaciones clínicas, sin secuelas visuales, con normalización de los parámetros de inflamación y reducción del tamaño

hipofisario. El panhipopituitarismo secular se trató con sustitución hormonal.

Las formas de afectación del SNC de presentación más típicas de la ER IgG4 son la PH y la HF, aunque el pseudotumor orbitario y la fibrosis de la fosa pterigopalatina también pue-

den generar compromiso neurológico compresivo indirecto⁴. La PH se manifiesta frecuentemente con cefalea y neuropatía craneana, reflejando la compresión de diversas estructuras del sistema nervioso o de la vasculatura que lo irriga. Los hallazgos en RM pueden evidenciar compromiso paquimeníngeo difuso y/o focalizado en forma de masa⁶. La HF se manifiesta con cefalea y trastornos visuales, asociado a síntomas generados por disfunción hormonal. En la RM puede observarse engrosamiento difuso o la formación de masas en la hipófisis y el tallo. Ambas entidades pueden presentarse de forma concomitante⁷. El compromiso del SNC de la ER IgG4 representa un diagnóstico diferencial de diversos procesos: infecciosos (neurosífilis, tuberculosis, micosis sistémicas), inflamatorios (granulomatosis de Wegener, arteritis de células gigantes, artritis reumatoidea y neurosarcoidosis), neoplásicos (carcinomatosis meníngea, linfomas, meningiomas, craneofaringiomas, adenomas o germinomas de hipófisis), hasta incluso procesos locales benignos (rotura de quiste de hendidura de Rathke)^{4,6,7}.

Se dispone de múltiples criterios diagnósticos que son útiles en la práctica clínica diaria. Sin embargo, no se encuentran internacionalmente estandarizados en la actualidad. Los más utilizados son los que combinan criterios clínicos, de laboratorio y anatomopatológicos (tabla 1)^{8,9}, siendo necesario la presencia de los 3 parámetros para considerar a la ER IgG4 como definitiva. No obstante, hasta el 50% de los pacientes con diagnóstico confirmado por biopsia pueden tener valores normales de IgG4 en suero¹⁰, por lo que la presencia de valores normales no debe condicionar la conducta terapéutica, como ocurrió en nuestros 2 casos. Los pacientes que muestran mayor actividad de la enfermedad tienen recuentos de plasmoblastos circulantes elevados detectados por citometría de flujo, incluso con valores de IgG4 sérico normal. Sin embargo, aún no hay trabajos que validen su utilidad diagnóstica¹¹ y el *gold standard* continúa siendo el estudio anatomopatológico del órgano afectado¹². Actualmente, no existen esquemas terapéuticos estandarizados. Sin embargo, el consenso es iniciar tratamiento inmunosupresor en pacientes con enfermedad sintomática activa y aquellos con manifestaciones subclínicas que pudieran conducir potencialmente a secuelas graves e irreversibles¹³. Los glucocorticoides constituyen el agente de primera línea como terapia de inducción, pudiendo iniciarse por vía oral o incluso endovenosa, en aquellos casos con riesgo funcional inminente, como el caso de nuestro paciente con déficit visual severo. Otros agentes inmunosupresores (azatioprina, micofenolato, 6-mercaptopurina, metotrexato, tacrolimus, ciclofosfamida) se han utilizado como agentes-ahorradores de corticoides e incluso como monoterapia cuando existen contraindicaciones para los corticoides, aunque la eficacia de los mismos no ha sido probada en estudios prospectivos¹³. Al igual que en otras enfermedades autoinmunes mediadas por anticuerpos IgG4¹⁴, el rituximab demostró ser efectivo en ER IgG4 en estudios retrospectivos, incluso en pacientes que han fallado con agentes-ahorradores de esteroides¹³. Luego del tratamiento de inducción satisfactorio, algunos pacientes se benefician con el mantenimiento de inmunosupresores (dosis bajas de corticoides, agentes-ahorradores de esteroides o rituximab) aunque no se ha determinado la

duración óptima del mismo y dependerá de cada caso en particular¹³.

En conclusión, si bien la ER IgG4 es una enfermedad sistémica inflamatoria con compromiso de múltiples órganos, puede comenzar únicamente con síntomas neurológicos. Debe sospecharse en pacientes con PH e HF, en los cuáles se han descartado otras causas más frecuentes. Un valor normal de IgG4 en suero no debe excluir el diagnóstico ni condicionar la conducta terapéutica. El estudio anatomopatológico del órgano afectado sigue siendo el pilar más importante en el diagnóstico. Es de vital consideración el diagnóstico y tratamiento precoz, ya que una vez consolidada la fibrosis de los tejidos, las consecuencias suelen ser irreversibles. Los corticoides son de elección, debiendo considerarse al rituximab en aquellos casos severos o refractarios.

Bibliografía

1. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol*. 2003;38:982–4.
2. Ardila-Suárez O, Abril A, Gómez-Puerta JA. Enfermedad relacionada con IgG4: revisión concisa de la literatura. *Reumatol Clin*. 2016;937(Suppl 3):1–7.
3. Khosroshahi A, Stone JH. Treatment approaches to IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23:67–71.
4. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *Lancet*. 2015;385:1460–71.
5. Vanegas-García AL, Calle-López Y, Zapata CH, Álvarez-Espinal DM, Saavedra-González YA, Arango-Viana JC. Afección del sistema nervioso central en la enfermedad relacionada con IgG4: descripción de un caso y revisión de la bibliografía. *Rev Neurol*. 2016;63:119–24.
6. Lu LX, Della-Torre E, Stone JH, Clark SW. IgG4-related hypertrophic pachymeningitis: Clinical features, diagnostic criteria, and treatment. *JAMA Neurol*. 2014;71:785–93.
7. Shimatsu A, Oki Y, Fujisawa I, Sano T. Pituitary and Stalk Lesions (Infundibulo-hypophysitis) Associated with Immunoglobulin G4-related Systemic Disease: An emerging clinical entity. *Endocr J*. 2009;56:1033–41.
8. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*. 2012;22:21–30.
9. Stone JH, Brito-Zerón P, Bosch X, Ramos-Casals M. Diagnostic Approach to the Complexity of IgG4-Related Disease. *Mayo Clin Proc*. 2015;90:927–39.
10. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, Mahajan VS, Kulikova M, Pillai S, et al. IgG4-Related Disease: Baseline clinical and laboratory features in 125 patients with biopsy-proven disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:2466–75.
11. Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M, Mahajan VS, Della Torre E, Lee H, et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-Related Disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:190–5.
12. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2012;25:1181–92.
13. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:1688–99.

14. Huijbers MG, Querol LA, Niks EH, Plomp JJ, van der Maarel SM, Graus F, et al. The expanding field of IgG4-mediated neurological autoimmune disorders. *Eur Jour Neurol.* 2015;22:1151–61.

J.M. Pastor Rueda*, L. Alessandro, I.L. Calandri y Á. Cammarota

Instituto de Investigaciones Neurológicas Raúl Carrea (FLENI), Buenos Aires, Argentina

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: josemp53@gmail.com
(J.M. Pastor Rueda).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.08.005>
0213-4853/

© 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/>).

Enfermedad de Alzheimer precipitada por el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible[☆]



Alzheimer disease triggered by reversible posterior leukoencephalopathy syndrome

Sr. Editor:

El síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (LPR) es un síndrome clínico-radiológico de causa heterogénea. El reconocimiento de esta entidad está aumentando por el uso creciente de las técnicas de neuroimagen, aunque su incidencia es desconocida. Todos los grupos de edad son susceptibles¹. Es más frecuente en la mujer, eventualmente cuando son excluidas las pacientes con eclampsia². Es comúnmente asociado a varias situaciones clínicas: HTA severa, eclampsia, enfermedad renal, tratamiento inmunosupresor, enfermedad autoinmune, transfusión sanguínea y exposición a contraste. Los síntomas más comunes son cefalea, alteración de la consciencia, alteraciones visuales y convulsiones³. La RM craneal revela un edema vasogénico en la sustancia blanca (SB) subcortical y cortical, típicamente limitado a la región parieto-occipital de ambos hemisferios, aunque también se han descrito en otras localizaciones (lóbulo frontal, lóbulo temporal, ganglios basales, cerebelo y tronco cerebral)^{3,4}. Su patogénesis no está esclarecida. Los síntomas y los parámetros hemodinámicos desaparecen completamente cuando se corrige a tiempo la causa subyacente y, aunque los hallazgos de neuroimagen se resuelven de forma más lenta (semanas-meses)⁵, la neuroimagen de seguimiento con secuencias específicas son necesarias para confirmar el diagnóstico¹.

Se presenta un caso de una mujer de 79 años, encontrada caída con desorientación y discurso incoherente, cefalea hemicraneana izquierda de severa intensidad, pulsátil, leve-moderada acompañada de foto/fonofobia, sin náuseas o vómitos, de 7-10 días de evolución. Sin traumatismo craneal, alteración de consciencia, incontinencia esfinteriana o fiebre. Sin antecedentes psiquiátricos o hábitos tóxicos. Antecedentes patológicos: HTA, insuficiencia cardíaca congestiva, úlcera gástrica, sigmoidectomizada

hace 6 años (displasia de alto grado) sin quimioterapia previa. Analfabetismo-deterioro cognitivo leve (DCL) hace 2 años, sin evolución. Un año antes la TC craneal mostró ligera leucoaraiosis de predominio frontal. Medicación habitual: omeprazol 20 mg, furosemida 40 mg, diltiazem 120 mg, risperidona 0,5 mg. A la admisión: presión arterial 200/78 mmHg y frecuencia cardíaca 65. Temperatura axilar 37,4 °C. Saturación de O₂ 98%. ACP: soplo sistólico II/III, exploración abdominal normal. Sin edemas en los miembros inferiores. En la exploración neurológica la paciente se encontraba despierta, desorientada T/E, periodos de verborrea, sin agitación. Fondo ojo normal. Paresia facial central izquierda y ligera disartria. Sin déficit motor. Sin signos meníngeos.

El estudio analítico no mostró alteraciones: hemograma, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, coagulación, ionograma, péptido natriurético tipo, función renal, hepática y tiroidea, vitamina B12, ácido fólico, autoinmunidad, anticuerpos anti-Treponema pallidum y virus de la inmunodeficiencia humana 1 y 2. La presencia de tóxicos en orina fue negativa. La radiografía de tórax fue normal. La TC craneal (fig. 1A) identificó extensas áreas hipodensas, bihemisféricas, confluentes y asimétricas, aparentemente edematosas, predominantemente subcorticales, de predominio izquierdo, indicativas de LPR y para caracterizar mejor por RM craneal. Inició tratamiento con captopril por vía oral 25 mg cada 8 h, furosemida 20 mg iv cada 6 h y paracetamol durante 5 días. Hubo mejoría clínica espectacular (sin cefalea, discurso adecuado con la desorientación temporal previamente conocida) y estabilidad hemodinámica. Al 5.º día del inicio de los síntomas la paciente realiza RM craneal (fig. 1B-F), que revela extensa hiperseñal confluyente (frontal-temporal-parietal-occipital e insular bilateral) que envuelve la SB (de aspecto digitiforme) y el córtex; escasos focos de hiposeñal yuxtacorticales (microhemorragias). Focos glióticos isquémicos SB en T2 y FLAIR. Sin restricción a la difusión y aumento de señal en mapa de ADC indicativo de LPR; menos común causa tóxico-metabólica. La paciente regresa al domicilio medicada con valsartán 160 mg e hidroclorotiazida 12,5 mg, con buen control tensional. Fue observada en consulta ambulatoria a las 4 semanas del inicio de los síntomas; el MMSE fue de 14 (orientación 4, fijación 3, atención y cálculo 3, recuerdo diferido 0, lenguaje y construcción 4), se encontraba con discapacidad funcional (AVD básicas conservadas. Las AVD instrumentales, alteradas en las tareas que incluyen cocinar, lavar ropa, uso de transporte, uso de medicación y uso del dinero). Un estudio genético confirmó genotipo APOE ε4/ε4. La paciente inició tratamiento con galantamina 8 mg de liberación lenta, que no toleró por dolor abdominal; le fue retirada pasando a

[☆] Este caso clínico fue presentado como póster en la LXIX Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología 2017.