

versa de la primera vértebra cervical (C1) puede originar un mecanismo traumático directo por distensión cervical. La postura mantenida de hiperextensión cervical necesaria para la correcta intubación podría justificar un trauma directo de ambas estructuras nerviosas contra los elementos óseos cervicales previamente descritos^{5,6}.

El otro mecanismo propuesto consiste en la lesión conjunta, por traumatismo directo y simultáneo, del nervio hipogloso en su porción suprahióidea y el nervio laríngeo recurrente a nivel de la hipofaringe (fosa piriforme). En este mecanismo propuesto, el propio paso del tubo de intubación a través de la orofaringe provocaría una compresión del nervio hipogloso contra el cuerno mayor del hueso hioides, y posteriormente el hinchado del balón de seguridad del tubo endotraqueal provocaría la aplicación del nervio laríngeo recurrente contra el borde posteromedial del cartilago tiroideos, generando de esta manera un mecanismo de trauma directo⁷.

El tratamiento del síndrome de Tapia secundario a intubación orotraqueal es fundamentalmente de soporte, con rehabilitación fonológica y de la deglución, siendo aceptado el uso de corticoterapia por vía intravenosa (dexametasona) en los primeros 10-14 días. Incluso se ha propuesto una clasificación basándose en el grado de discapacidad secundario para la deglución⁸.

Tanto la mejoría del paciente tras tratamiento conservador, como la resolución completa del cuadro, indican un probable origen neuroapraxico como mecanismo de lesión axonal, siendo menos probable un cuadro de neurotmesis, lo que implicaría una probable lesión irreversible de ambos nervios. Es además este mecanismo de neuroapraxia, el postulado en la mayor parte de los casos de síndrome de Tapia secundarios a intubación orotraqueal descritos⁹.

Bibliografía

1. Tapia AG. Un caso de parálisis del lado derecho de la laringe y de unguete, con parálisis del externo-cleidomastoideoa y trapecio del mismo lado. *Siglo Medica*. 1905;52:211–3.



Distonia mioclónica y ataxia cerebelosa en la autoinmunidad antiglutámico-descarboxilasa

Myoclonus-dystonia and cerebellar ataxia in association with anti-glutamic acid decarboxylase autoimmunity

Sr. Editor:

El ácido γ -aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitor en el sistema nervioso central. La autoinmunidad contra el enzima glutámico-decarboxilasa (GAD), clave en la síntesis de GABA a partir de ácido glutámico, inhibe selectivamente la neurotransmisión GABAérgica, causando cuadros neurológicos como síndrome de la persona rígida, encefalitis progresiva con rigidez y mioclonías, epilepsia y ataxia cerebelosa, y puede asociarse a

2. Boguslavsky J, Fox AJ, Barnett HJ, Hachinski VC, Vinttski S, Carey LSAT. Clínico-topográfico correlación de small vertebral infarct using magnetic resonance imaging. *Stroke*. 1986;17:929–38.

3. Schoenberg BS, Massey EW. Tapia's syndrome. The erratic evolution of an eponym. *Arch Neurol*. 1979;36:257–60.

4. Rouvière H, Delmas A. Anatomía humana: descriptiva topográfica y funcional. Tomo 1. Cabeza y Cuello. 11.^a ed. Barcelona: Masson; 2005.

5. Ljkoudis EG, Seretis K. Tapia's syndrome: An unexpected but real complication of rhinoplasty: Case report and literature review. *Aesth Plast Surg*. 2012;36:557–9.

6. Nalladaru Z, Wessels A, Dupreez L. Tapia's syndrome —a rare complication following cardiac surgery. *Interact CardioVasc Thorac Surg*. 2012;14:131–2.

7. Tesei F, Poveda LM, Strali W, Tosi L, Farnetti G. Unilateral laryngeal and hypoglossal paralysis (Tapia's syndrome) following rhinoplasty in general anaesthesia: Case report and review of literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2006;26:219–21.

8. Boga I, Aktas S. Treatment, classification and review of Tapia syndrome. *J Craniofac Surg*. 2010;21:278–80.

9. Coninck M, Cardoen S, Hemeisoet D. Tapia's syndrome in the intensive care unit: A rare cause of combined cranial nerve palsy following intubation. *Acta Neurol Belg*. 2015;115:533–7.

L. Silva-Hernández*, C. Gil Rojo, N. González García y J. Porta-Etessam

Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: l.silva@ucm.es (L. Silva-Hernández).

<https://doi.org/10.1016/j.j.nrl.2018.05.007>

0213-4853/

© 2018 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/>).

neoplasias, síndromes poliglandulares autoinmunes, diabetes mellitus tipo 1 y tiroiditis autoinmune¹⁻³. Se presenta un caso de distonia mioclónica con ataxia cerebelosa, asociado a autoinmunidad anti-GAD. El estudio fue aprobado por el Comité Local de Ética, con el consentimiento informado del paciente.

Varón de 41 años, que hace 14 años presentó de forma aguda contractura en extensión de la extremidad superior derecha que duró varias semanas, y dejó como secuela movimientos involuntarios en la mano y postura en flexión de la muñeca, que se propagaron posteriormente a la extremidad superior izquierda. Se mantuvo estacionario hasta hace 2 años, cuando se produjo un empeoramiento progresivo a pesar de recibir tratamiento con baxlofeno, tizanidina y oxcarbazepina, quedando incapacitado para escribir o manejar herramientas.

A la exploración, las extremidades superiores exhibían una postura en aducción de brazos, extensión de codos y flexión forzada de muñecas, con sacudidas musculares súbi-

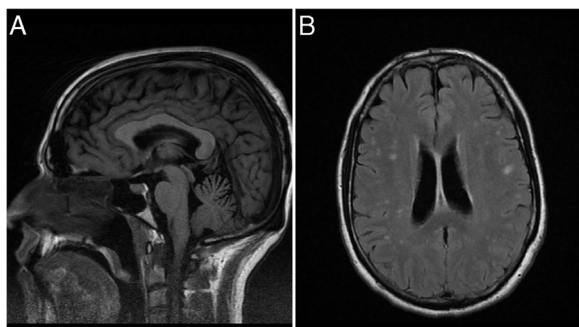


Figura 1 Resonancia magnética craneal: A) Atrofia vermis cerebeloso superior en T1. B) Imágenes hiperintensas en T2 FLAIR.

tas y asíncronas de predominio distal, tanto espontáneas como provocadas por movimientos voluntarios; la extremidad inferior izquierda mostraba una postura anormal en rotación externa. En las pruebas de índice-nariz y talón-rodilla se apreciaba disimetría, y en la estática y marcha había ampliación de base, con tándem imposible. Durante el ingreso el paciente se encontraba estable clínicamente.

Una analítica sanguínea reveló anticuerpos anti-GAD65 con titulación $> 1:30.000$. En el líquido cefalorraquídeo (LCR) de composición normal se detectó una banda positiva a anticuerpos anti-GAD65, siendo el resto de anticuerpos anti-neuronales negativos en suero y LCR.

Una RM craneal mostró atrofia del vermis superior del cerebelo en secuencias ponderadas en T1, con ensanchamiento de surcos y adelgazamiento de circunvoluciones e imágenes hiperintensas en los hemisferios cerebrales en secuencias T2-FLAIR (fig. 1). Una TAC toraco-abdominal fue normal. Un estudio electromiográfico objetivó descargas musculares involuntarias en tríceps derecho compatibles con mioclonias, y un electroencefalograma no reveló actividad epileptiforme.

Se administraron 2 ciclos de metilprednisolona IV, 1g/día durante 5 días, y uno de inmunoglobulinas por vía intravenosa, 0,4g/kg/día durante 5 días, sin mejoría. La administración de gabapentina, 2.400 mg/día, posibilitó la marcha en tándem, mejoró la postura de las extremidades, y disminuyó la amplitud y frecuencia de las mioclonias. La adición de tiagabina, 15 mg/día, permitió realizar tareas manuales nuevamente, como escribir y utilizar cubiertos.

La distonía mioclónica es un síndrome caracterizado por una postura distónica de las extremidades acompañada de sacudidas musculares, también conocido como distonía DYT11, de herencia dominante. Aparece en la primera o segunda década; es de localización corporal variable, intensidad fluctuante y mejora con ingesta etílica; la enfermedad presentada resultó similar a la hereditaria. El tratamiento consiste en agentes anticolinérgicos, pimozide y tetrabenazina⁴⁻⁶. La mejoría obtenida con los fármacos gabapentina, que aumenta la concentración de GABA en tejido nervioso en voluntarios sanos⁷, y tiagabina, inhibidor de la recaptación sináptica de GABA⁸, podría apuntar a un déficit tisular de GABA, ya que los ganglios basales son ricos en esta sustancia⁹.

La autoinmunidad anti-GAD causa ataxia inhibiendo la neurotransmisión GABAérgica mediante pérdida de células de Purkinje^{1,2,10}, que utilizan GABA como neurotransmisor¹¹. Gabapentina se mostró capaz de mejorar la ataxia en la atrofia cerebelosa cortical tardía¹², en la que la pérdida de células de Purkinje causa una reducción selectiva de GABA en los núcleos dentados y LCR^{13,14}. A su vez, tiagabina mejoró la ataxia cerebelosa en un caso de gangliosidosis GM2 del adulto¹²; estos mismos fármacos mejoraron la ataxia asociada a autoinmunidad anti-GAD en este caso.

El tratamiento inicial de la autoinmunidad anti-GAD consiste en corticosteroides o inmunoglobulinas, seguidos de inmunosupresores como mantenimiento^{3,15}. Esta terapia inmunosupresora no fue eficaz, debido probablemente a no estar en fase de inflamación activa, hecho atestiguado por la ausencia de pleocitosis o hiperproteínoorraquia en LCR, y/o de realce anormal en RM, y a la larga evolución y lenta progresividad del caso. No obstante, se obtuvo un beneficio sintomático considerable con gabapentina y tiagabina, que mejoraron la ataxia, la distonía y las mioclonias.

La asociación de autoinmunidad anti-GAD con distonía mioclónica no se ha comunicado anteriormente en la literatura, debiendo tenerse en cuenta en casos esporádicos de esta enfermedad. Es destacable la mejoría sintomática inducida por gabapentina y tiagabina en este caso, dada la resistencia al tratamiento inmunomodulador. Se precisan, por tanto, estudios más amplios para corroborar la eficacia de los fármacos GABAérgicos, en los diversos síndromes neurológicos causados por la autoinmunidad anti-GAD.

Bibliografía

- Ishida K, Mitoma H, Mizusawa H. Reversibility of cerebellar GABAergic synapse impairment induced by anti-glutamic acid decarboxylase autoantibodies. *J Neurol Sci.* 2008;271:186–90.
- Ishida K, Mitoma H, Wada Y, Oka T, Shibahara J, Saito Y, et al. Selective loss of Purkinje cells in a patient with anti-glutamic acid decarboxylase antibody-associated cerebellar ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78:190–2.
- McKeon A, Tracy J. GAD65 neurological autoimmunity. *Muscle Nerve.* 2017;56:15–27.
- Kinugawa K, Vidailhet M, Clot F, Apartis E, Grabli D, Roze E. Myoclonus-dystonia: An update. *Mov Disord.* 2009;24:479–89.
- Ritz K, Gerrits M, Foncke E, van Ruissen F, van der Linden C, Vergouwen M, et al. Myoclonus-dystonia: Clinical and genetic evaluation of a large cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;80:653–8.
- Bhattacharyya KB, Roy A, Biswas A, Pal A. Sporadic and familial myoclonic dystonia: Report of three cases and review of the literature. *Ann Indian Acad Neurol.* 2016;19:258–60.
- Kuzniecky R, Ho S, Pan J, Martin R, Gilliam F, Faught E, et al. Modulation of cerebral GABA by topiramate, lamotrigine, and gabapentin in healthy adults. *Neurology.* 2002;58:368–72.
- Ostergaard LH, Gram L, Dam M. Potential antiepileptic drugs. Tiagabine. En: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, editores. *Antiepileptic Drugs.* New York: Raven Press Ltd; 1995. p. 1057–61.
- Flórez J, Pazos A. Neurotransmisión en el sistema nervioso central. En: Flórez J, editor. *Farmacología humana.* Barcelona: Masson S.A; 1997. p. 409–33.
- Saiz A, Arpa J, Sagasta A, Casamitjana R, Zarranz JJ, Tolosa E, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in three

- patients with cerebellar ataxia, late-onset diabetes mellitus and polyendocrine autoimmunity. *Neurology*. 1997;49:1026–30.
11. Ottersen OP. Neurotransmitters in the cerebellum. *Rev Neurol (Paris)*. 1993;11:629–36.
 12. Gazulla J, Ruiz-Gazulla C, Tintoré M. GABAergic pharmacotherapy in the treatment of motor disorders of the central nervous system. *Curr Pharm Des*. 2015;21:4989–95.
 13. Kanazawa I, Kwak S, Sasaki H, Mizusawa H, Muramoto O, Yoshizawa K, et al. Studies on neurotransmitter markers and neuronal cell density in the cerebellar system in olivopontocerebellar atrophy and cortical cerebellar atrophy. *J Neurol Sci*. 1985;71:193–208.
 14. Ogawa N, Kuroda H, Ota Z, Yamamoto M, Otsuki S. Cerebrospinal fluid gamma-aminobutyric acid variations in cerebellar ataxia. *Lancet*. 1982;2:215.
 15. Lauria G, Pareyson D, Pitzolu M, Bazzigaluppi E. Excellent response to steroid treatment in anti-GAD cerebellar ataxia. *Lancet Neurol*. 2003;2:634–5.

Í. Isern de Val^{a,*}
y J. Gazulla^b

^a *Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España*

^b *Servicio de Neurología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: inigoisern@gmail.com (Í. Isern de Val).

<https://doi.org/10.1016/j.j.nrl.2018.05.004>
0213-4853/

© 2018 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/>).

Cefalea secundaria farmacorresistente asociada a fármacos biológicos



Drug-resistant secondary headache associated with administration of biological drugs

Sr. Editor:

La cefalea es un efecto adverso descrito con diversos fármacos biológicos utilizados en la artritis reumatoide. Más concretamente, se ha descrito como un efecto adverso frecuente en las fichas técnicas de abatacept¹, proteína de fusión recombinante humana que bloquea la activación de linfocitos T, y de certolizumab pegol², fragmento Fab' de un anticuerpo humanizado recombinante contra TNF α y conjugado con polietilenglicol.

Se presenta el caso de una mujer de 69 años que consultó en una unidad de cefaleas por agravamiento de una cefalea tensional de base, presentando en el momento de la consulta cefalea temporal derecha, opresiva, de intensidad moderada-grave y frecuencia diaria. No presentaba náuseas, vómitos, fotofobia, ni sonofobia y no empeoraba con los movimientos. Entre los antecedentes de la paciente, destacaban asma, tratada con salmeterol y fluticasona, artritis reumatoide seronegativa y cefalea tensional de intensidad leve con episodios bien controlados con analgesia a demanda. Cinco días antes, la paciente había comenzado el tratamiento con abatacept 750 mg en perfusión intravenosa, lo que relacionó con el agravamiento de la cefalea. Previamente había recibido tratamiento para la artritis con hidroxycloquina, metotrexato, leflunomida, rituximab, etanercept, adalimumab y tocilizumab, retirados por intolerancia o ineficacia.

La exploración neurológica fue estrictamente normal, sin datos de focalidad, fondo de ojo y marcha normales y sin datos patológicos en la palpación cefálica. Se realizó TC craneal, analítica de sangre y RM cerebral que no mostraron patología. Se diagnosticó de cefalea de características tensional y secundaria a infusión de abatacept,

iniciándose amitriptilina sin respuesta terapéutica tras 4 meses de tratamiento.

Ante la relación temporal entre el agravamiento de la cefalea y la infusión del fármaco biológico, se acordó con la paciente retirar abatacept durante 3 meses y reintroducirlo posteriormente por vía subcutánea. Tras la suspensión, la paciente presentó una clara mejoría de la cefalea, pudiéndose controlar con pregabalina, que la paciente tomaba para el control del dolor asociado a la artritis reumatoide, a dosis de 75 mg cada 12 h, disminuyendo la intensidad de los episodios a leve y la frecuencia a menos de 2 días al mes, no interfiriendo la cefalea con las actividades habituales de la paciente. Al reintroducir el fármaco biológico por vía subcutánea 3 meses después, se reactivó la cefalea, por lo que se decidió suspenderlo definitivamente y mantener actitud expectante en relación con su patología reumatológica.

Ante un nuevo agravamiento de la artritis reumatoide, 3 meses después, se inició tratamiento con golimumab con buena respuesta terapéutica y sin repercusión en la cefalea, que hubo de suspenderse un año después por pérdida de hasta 7 kg de peso y alopecia. Posteriormente se inició tratamiento con certolizumab pegol, que tuvo que suspenderse al continuar la pérdida de peso, rubicundez facial, palpitaciones y reactivación de la cefalea con características muy similares a la presentada con el abatacept. Tras la suspensión se produjo de nuevo mejoría en la cefalea.

Tras 8 meses sin tratamiento, después de un nuevo empeoramiento articular, y agotado el arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de su artritis reumatoide, se decidió desde reumatología reiniciar el tratamiento con abatacept, con el cual se obtuvo buena respuesta pero un empeoramiento de la cefalea, a pesar de haberse ensayado un aumento de la dosis de pregabalina a 225 mg diarios, escitalopram, mirtazapina y lacosamida.

La cefalea asociada a la artritis reumatoide es una entidad que se presenta con cierta frecuencia, tanto como síntoma de inicio³ como asociada a patología osteoarticular, secundaria a espondiloartritis cervical y subluxaciones de la articulación atloaxoidea⁴. Como ocurre con otros fármacos biológicos⁵, también se ha descrito la aparición de cefaleas con fármacos modificadores de la artritis reumatoide.