

19. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239–45.
20. Josephson CB, Engbers JDT, Jette N, Patten SB, Singh S, Sajobi TT, et al. Prediction tools for psychiatric adverse effects after levetiracetam prescription. *JAMA Neurol.* 2019;76:440–6.
21. Abou-Khalil BW. Update on antiepileptic drugs 2019. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2019;25:508–36.
22. Willems LM, Zöllner JP, Paule E, Schubert-Bast S, Rosenow F, Strzelczyk A. Eslicarbazepine acetate in epilepsies with focal and secondary generalised seizures: Systematic review of current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018;11:309–24.
23. Trinka E, Ben-Menachem E, Kowacs PA, Elger C, Keller B, Löffler K, et al. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate versus controlled-release carbamazepine monotherapy in newly diagnosed epilepsy: A phase III double-blind, randomized, parallel-group, multicenter study. *Epilepsia.* 2018;59:479–91.
24. Jackson MJ. Concise guidance: Diagnosis and management of the epilepsies in adults. *Clin Med (Lond).* 2014;14:422–7.
25. Saiz Díaz RA, Sancho Rieger J. Concepto y diagnóstico de epilepsia. Terminología de las crisis epilépticas. Semiología de las crisis epilépticas. En: Sancho Rieger J, Mercadé Cerdá JM, Sancho Rieger J, Mauri Llerda JA, López González FJ, Salas Puig X, editores. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2012. 1. Guía oficial de práctica clínica en epilepsia. Madrid: Luzán 5, SA; 2012. p. 17–28.
26. Casas Fernández C, Serrano Castro PJ. Concepto y diagnóstico de epilepsia. La historia clínica en epilepsia. Diagnóstico diferencial de la epilepsia en las distintas edades. En: Sancho Rieger J, Mercadé Cerdá JM, Sancho Rieger J, Mauri Llerda JA, López González FJ, Salas Puig X, editores. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2012. 1. Guía oficial de práctica clínica en epilepsia. Madrid: Luzán 5, SA; 2012. p. 29–38.

M. León Ruiz^{a,*}, M.L. Rodríguez Sarasa^b,
L. Sanjuán Rodríguez^c, J. Benito-León^{d,e,f},
O. Álvarez de Toledo^g, M.T. Pérez Nieves^{b,h}
y S. Arce Arceⁱ

^a Servicio de Neurología, Clínica San Vicente, Madrid, España

^b Departamento de Gerencia, Clínica San Vicente, Madrid, España

^c Departamento de Dirección de Gestión Sanitaria, Clínica San Vicente, Madrid, España

^d Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^e Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

^f Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Madrid, España

^g Servicio de Medicina Interna, Clínica San Vicente, Madrid, España

^h Servicio de Rehabilitación y Medicina Física, Clínica San Vicente, Madrid, España

ⁱ Servicio de Psiquiatría, Clínica San Vicente, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pistolpete271285@hotmail.com
(M. León Ruiz).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.10.009>

«Lágrimas dulces»: meningitis bacteriana por *Streptococcus salivarius* secundario a mucocele etmoidal



«Sweet tears»: *Streptococcus salivarius* meningitis secondary to ethmoidal mucocele

Sr. Editor:

La meningitis bacteriana presenta una elevada morbimortalidad. Entre los principales patógenos se encuentran: *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* en la población general, y *Streptococcus agalactiae* y *Listeria monocytogenes* en neonatos e inmunocomprometidos, respectivamente. El tratamiento empírico recomendado en la meningitis bacteriana adquirida en la comunidad es el uso combinado de cefalosporinas junto a vancomicina, pudiendo asociar otro beta-lactámico^{1,2}. La meningitis bacteriana por *Streptococcus salivarius* en nuestro medio es poco frecuente, estando relacionada principalmente con procedimientos espinales³.

Presentamos el caso de una mujer de 54 años, sin antecedentes médicos ni quirúrgicos relevantes que acudió a urgencias por cefalea holocraneal de inicio brusco de 6 h de evolución, fiebre de 38,5 °C, náuseas y vómitos. Además, refería desde hacía 4 meses sensación de «lágrimas dulces» con relación a la rinorrea derecha, que se desencadenaba por la flexión anterior del cuello, tanto en sedestación como bipedestación, hecho atribuible a la disminución del retorno venoso y al aumento momentáneo de la presión endocraneal. Al examen físico presentaba malestar general, tensión arterial 158/89 mmHg, frecuencia cardiaca 106 lpm, saturación aire ambiente del 95% y rítmica con murmullo vesicular conservado. Al examen neurológico se hallaba somnolienta (escala de coma de Glasgow M6 V4 O3). Se realizó una tomografía computarizada (TC) craneal con resultados dentro de la normalidad. La punción lumbar mostró un líquido purulento, sin poder determinar presión de apertura, con los siguientes resultados: 5.360 µl leucocitos (normal: < 5) con 74% polimorfonucleares, proteinorraquia 173 mg/dl (normal: < 30), y glucorraquia 60 mg/dl (normal: 40-70) con glucosa sérica simultánea de 154 mg/dl, estableciéndose el diagnóstico de meningitis bacteriana.

Se inició tratamiento intravenoso empírico con ceftriaxona 2 g c/12 h, vancomicina 1 g c/12 h, ampicilina 2 g c/4 h

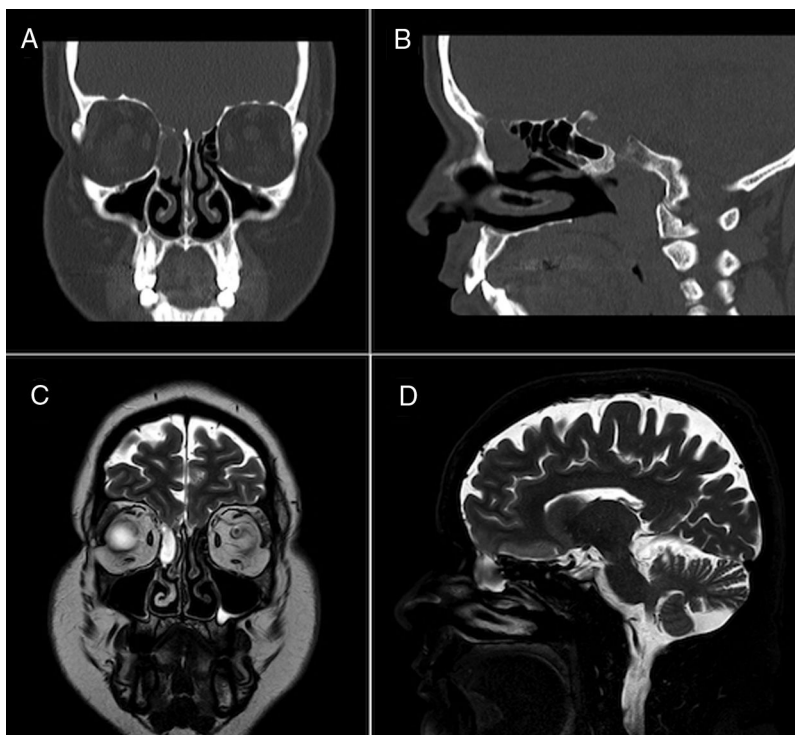


Figura 1 Tomografía computarizada facial donde se objetiva ocupación de material hipodenso en celdillas etmoidales anteriores derechas y defecto de lámina cribosa ipsilateral, cortes coronal (A) y sagital (B). Resonancia magnética craneal que confirma los hallazgos previos, y descarta la presencia de mielomeningocele, cortes coronal (C) y sagital (D).

y dexametasona 4 mg en dosis única. La reacción en cadena de polimerasa (PCR) 16S rRNA en líquido cefalorraquídeo (LCR) fue negativa para *S. pneumoniae*, *L. monocytogenes* y *N. meningitidis*, y positiva para *Streptococcus salivarius*, sensible a cefalosporinas. Cuarenta y ocho horas después los hemocultivos (1:3) fueron positivos para *S. salivarius*.

Los resultados del estudio bioquímico de la rinorrea acuosa obtenida fueron: glucosa 51 mg/dl, leucocitos 17 μ l y proteínas 89 mg/dl.

Se realizaron estudios de TC facial (figs. 1A y B) y de resonancia magnética (RM) cerebral (figs. 1C y D) que evidenciaron la presencia de un mucocelo en celdillas etmoidales derechas de 2 cm en su eje axial, y un defecto de 4 mm en la lámina cribosa ipsilateral con relación a la fístula dural, sin signos de mielomeningocele en la RM. La paciente continuó tratamiento con ceftriaxona 2 g c/24 h durante 14 días, permaneciendo asintomática al alta hospitalaria. Pasados 2 meses, y de forma ambulatoria, la paciente fue intervenida para exéresis del mucocelo y reparación de la fístula de LCR mediante abordaje endoscópico. Dos años después la paciente permanece asintomática, sin nuevos eventos.

Streptococcus salivarius, perteneciente al grupo *viridans*, es un comensal del tracto orogastrointestinal y del tracto respiratorio alto. A pesar de su baja virulencia, se han descrito casos asociados a bacteriemia, sinusitis, meningitis (aproximadamente entre el 0,3-2,4% de incidencia global) y endocarditis. Entre los factores que favorecen el desarrollo de meningitis por *S. salivarius* encontramos: la presencia de fístulas de LCR, sinusitis, abscesos cerebrales, traumatismos craneales y neoplasias³⁻⁵.

El diagnóstico se realiza mediante su aislamiento en cultivo o PCR en LCR. Se han descrito algunos casos de reacción cruzada con otras especies de *Streptococcus* (*S. pneumoniae*) que puede llevar a un diagnóstico etiológico erróneo o infradiagnóstico del mismo⁶. En general presentan adecuada sensibilidad a beta-lactámicos.

A pesar de que la meningitis bacteriana es una complicación rara tras procedimientos espinales (punción lumbar, otros), esta puede tener un desenlace fatal⁷. En los últimos años se han reportado en la literatura casos clínicos de meningitis bacteriana tras la realización de procedimientos espinales, donde los microorganismos que con mayor frecuencia fueron identificados eran comensales de la flora oral (grupo *viridans*), sugiriendo la posibilidad de transmisión directa mediante «gotas», relacionadas con la ausencia de uso de mascarillas faciales durante la ejecución de dichos procedimientos⁸⁻¹⁰. La literatura revisada solo muestra un caso de meningitis por *S. salivarius* secundario a mucocelo esfenoidal, similar a nuestro caso⁵. Las características clínicas relacionadas con este patógeno se resumen en la tabla 1, comparando los casos descritos previamente con el nuestro³.

En conclusión, ante una meningitis bacteriana por *Streptococcus salivarius* sin antecedente de procedimiento espinal previo se debe considerar la presencia de mucocelo y/o fístula de líquido cefalorraquídeo, cuyo estudio requiere neuroimagen. Teniendo en cuenta que los procedimientos espinales son el principal factor de riesgo de meningitis por *S. salivarius*, enfatizamos en la necesidad de implementar de forma rutinaria el uso de mascarillas faciales durante dichos procedimientos.

Tabla 1 Características clínicas de casos previos* de meningitis bacteriana por *Streptococcus salivarius* en comparación con nuestro caso

Ítems	Casos previos (n = 65)	Nuestro caso
Ratio varón-mujer	24/46: 22/46	Mujer
Edad al diagnóstico	44,5 (media) ^a	54
<i>Signos/síntomas</i>		
GCS alterado; (%)	30/53 (57)	+
Cefalea; (%)	40/53 (75)	+
Fiebre; (%)	44/53 (83)	+
Náuseas/vómitos; (%)	27/53 (51)	+
Signos meníngeos; (%)	37-39/53 (70-4)	—
LCR cultivo de identificación	23/42 fueron positivos	+
Hemocultivos	13/46 fueron positivos	1:3
<i>Tratamiento inicial</i>		
Cefalosporinas; (%)	31/49 (63)	+
Vancomicina; (%)	18/49 (37)	+
Ampicilina; (%)	4/49 (8)	+
Dexametasona; (%)	3/49 (6)	+
<i>Factores de riesgo</i>		
Iatrogénico; (%)	39/58 (67)	—
Fístula LCR; (%)	12/58 (21)	—
Mucocele; (%)	1/58 (2)	+
Otros; (%)	13/65 (20)	—
Supervivencia	55/57 vivos	Viva

GCS: escala de coma de Glasgow; LCR: líquido cefalorraquídeo.

^a En 10 casos no se ha indicado edad al diagnóstico.

+: presente; —: ausente.

Fuente: adaptado de Wilson et al.³.

Financiación

No se ha recibido financiación para la realización de este trabajo.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer en particular al Dr. Alejandro del-Castillo-Rueda por su apoyo y motivación del presente manuscrito.

Bibliografía

1. Van Etteken CN, van de Beek D, Brouwer MC. Update on community-acquired bacterial meningitis: Guidance and challenges. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23:601–6.
2. McGill F, Heyderman RS, Panagiotou S, Tunkel AR, Solomon T. Acute bacterial meningitis in adults. *Lancet.* 2016;388:3036–47.
3. Wilson M, Martin R, Walk ST, Young C, Grossman S, McKean EL, et al. Clinical and laboratory features of *Streptococcus salivarius* meningitis: A case report and literature review. *Clin Med Res.* 2012;10:15–25.
4. Lucas MJ, Brouwer MC, van der Ende A, van de Beek D. Endocarditis in adults with bacterial meningitis. *Circulation.* 2013;127:2056–62.
5. Conte A, Chinello P, Civljak R, Bellussi A, Noto P, Petrosillo N. *Streptococcus salivarius* meningitis and sphenoid sinus mucocele. Case report and literature review. *J Infect.* 2006;52:e27–30.
6. Shirokawa T, Nakajima J, Hirose K, Suzuki H, Nagaoka S, Suzuki M. Spontaneous meningitis due to *Streptococcus salivarius* subsp. *salivarius*: Cross-reaction in an assay with a rapid diagnostic kit that detected *Streptococcus pneumoniae* antigens. *Intern Med.* 2014;53:279–82.
7. Laguna del Estal P, Castañeda Pastor A, López-Cano Gómez M, García Montero P. Meningitis bacteriana asociada a analgesia y anestesia espinal. *Neurología.* 2010;25:552–6.
8. Shewmaker PL, Gertz RE Jr, Kim CY, de Fijter S, DiOrto M, Moore MR, et al. *Streptococcus salivarius* meningitis case strain traced to oral flora of anesthesiologist. *J Clin Microbiol.* 2010;48:2589–91.
9. Suy F, Verhoeven PO, Lucht F, Grattard F, Carricajo A, Pozzetto B, et al. Nosocomial meningitis due to *Streptococcus salivarius* linked to the oral flora of an anesthesiologist. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34:331–2.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bacterial meningitis after intrapartum spinal anesthesia - New York and Ohio, 2008-2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59:65–9.

C.M. Oblitas^{a,*}, A. Sánchez-Soblechero^b
y M.D. Pulfer^a

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

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

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: crhastian.cao@gmail.com
(C.M. Oblitas).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.10.011>

Síndrome CLIPPERS. A propósito de un caso



CLIPPERS syndrome: A case report

Sr. Editor:

Presentamos el caso de un varón de 44 años, con antecedentes personales de linfocitosis hemofagocítica primaria (portador homocigótico de mutación Ala91Val), resuelta tras esplenectomía. Presenta un cuadro de inicio brusco y curso progresivo, de 2 meses de evolución, de sensación de adormecimiento y hormigueo en ambas plantas de los pies, rigidez en las piernas que se desencadena con la actividad física y sensación de inestabilidad. Además, desde hace 48 h, asocia adormecimiento y hormigueo de ambas palmas. Niega antecedentes epidemiológicos de interés.

En la exploración física destacan, en miembros inferiores, unos reflejos osteotendinosos vivos y difusos, reflejos aquileos clonoides inagotables, reflejo cutáneo-plantar extensor bilateralmente y espasticidad, así como hipoestesia tactoalgésica en ambas plantas de los pies, dismetría en la prueba talón-rodilla con el miembro inferior derecho y marcha atáxica, con Romberg negativo.

Se realiza un estudio neurofisiológico con electromiograma, potenciales de conducción y estimulación cortical, con tiempos de conducción motora prolongados en miembros inferiores con predominio derecho; y una resonancia magnética cerebral (fig. 1) y de columna completa, donde se observa, en la secuencia T2-FLAIR, la presencia de incontables focos puntiformes de alteración de señal de predominio en pedúnculos cerebelosos medios, protuberancia y haces córtico-espinales de predominio izquierdo, que realzan tras la administración de contraste paramagnético intravenoso.

Se completa el estudio con análisis sanguíneo con resultados en rango de normalidad, serologías de VIH, sífilis, *Borrelia*, *Brucella*, HTLV-1, citomegalovirus, virus de la familia herpes, virus de hepatitis B y C, todas ellas negativas y estudio de autoinmunidad sin alteración. Se lleva a cabo una punción lumbar donde destaca una pleocitosis linfocítica, a expensas de linfocitos T-CD4, con proteinorraquia, descartando la presencia de células tumorales o enfermedad infecciosa del sistema nervioso central. Los anticuerpos onconeuronales y anti-neuropilo fueron negativos en LCR y suero. Se realiza un PET corporal para descartar la presencia de una enfermedad linfomatosa, inflamatoria o tumoral sistémica, que resulta normal.

Ante la fluctuación neurológica reciente, se decide iniciar tratamiento con metilprednisolona 1 g/día durante 5 días por vía intravenosa, seguido de prednisona 1 mg/kg/día por vía oral en pauta lentamente descendente. Tras 72 h de inicio del tratamiento, el paciente presenta una mejoría de la debilidad y rigidez, y desaparece la inestabilidad de la marcha.

Pasado un mes, y con una dosis actual de prednisona de 0,5 mg/kg/día el paciente acude a revisión en consulta. Se realiza una RM cerebral y de columna completa de control, donde se observa la desaparición de la totalidad de las lesiones puntiformes hiperintensas objetivadas previamente en T2-FLAIR, no observando, asimismo, lesiones captantes de contraste en la secuencia con gadolinio (fig. 2).

En este momento, y habiendo descartado otra enfermedad sistémica, el paciente es diagnosticado de un síndrome *Chronic Lymphocytic Inflammation with Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids* (CLIPPERS).

El síndrome CLIPPERS es una enfermedad de origen incierto, descrita por primera vez en el año 2010 por Pittock et al.¹, y desde entonces hay publicados aproximadamente 60 casos en todo el mundo^{2,3}. Su incidencia es desconocida y afecta predominantemente a varones, con una mediana de 50 años².

Clínicamente, la presentación puede ser muy variada, aunque los síntomas más frecuentes son la diplopía, la marcha atáxica y la espasticidad⁴. En general, se deben descartar otras entidades diferenciales, destacando en los estudios únicamente una hiperproteinorraquia y pleocitosis linfocítica a expensas de linfocitos T-CD4¹.

Los criterios diagnósticos de CLIPPERS están formados por la suma de una afectación clínica neurológica subaguda con signos en la exploración física compatibles con lesión troncoencefálica, así como una imagen radiológica característica. Típicamente, la RM cerebral muestra la presencia de lesiones puntiformes (< 3 mm de diámetro) hiperintensas en T2-FLAIR (imagen en *sal y pimienta*), que realzan tras contraste con gadolinio, con ausencia de efecto de masa perilesional, predominantemente localizadas bilateralmente en protuberancia, cerebelo y más raramente en médula espinal⁵. Dentro de los criterios diagnósticos, se exige la respuesta completa radiológica tras altas dosis de corticoterapia, así como la ausencia de un diagnóstico alternativo^{1,5}. La realización de una biopsia del sistema nervioso central solo estaría indicada si algunos de los hallazgos previos fueran atípicos. En estos casos, el estudio anatomopatológico muestra únicamente infiltrados linfocitarios perivasculares, con predominio de linfocitos CD4 positivos¹.