

Recent information suggests that genetic susceptibility patients after SARS-CoV-2 infection can develop neurological damage due to antibodies against viral particles that can affect neurons due to molecular mimicry. Also, during mild–severe infection, lymphopenia could induce regulatory T cell depletion, triggering associated immune hyperactivation.⁵

Besides, there are different techniques to diagnose AE; immunoblotting is still a practice, low-cost sensitive way to detect the classic antibodies.⁴ In this case, it was possible to corroborate the presence of the antigens GAD65 and NMDA in the dot-blotting technique and the intracellular and cell-surface antigens in the tissue-based assay.

We hypothesized that an indirect mechanism could have stimulated the production of neuronal antibodies in this patient, where SARS-CoV-2 activated both cellular and humoral immunological that could have generated antibodies that mimicked NMDAR and GAD65 as a spectrum of the neuropathology in COVID-19.^{1,6}

We suggest considering AE as a differential diagnosis in patients with similar presentations and making allowances of unusual antibodies as the cause of the encephalitis.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflicts of interest

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments

We thank the patient for providing consent to share his clinical history. Informed consent was obtained from the patient.

Bibliografía

1. Dalmau J, Graus F. Antibody-mediated encephalitis. *N Engl J Med*. 2018;378:840–51, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1708712>.
2. McHattie AW, Coebergh J, Khan F, Morgante F. Palilalia as a prominent feature of anti-NMDA receptor encephalitis in a woman with COVID-19. *J Neurol*. 2021;1–3, <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-021-10542-5>.
3. Kammeyer R, Piquet AL. Multiple co-existing antibodies in autoimmune encephalitis: a case and review of the literature. *J Neuroimmunol*. 2019;337:577084, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2019.577084>.
4. Lee SK, Lee ST. The laboratory diagnosis of autoimmune encephalitis. *J Epilepsy Res*. 2016;6:45–50, <http://dx.doi.org/10.14581/jer.16010>. Published online 2016 Dec 31.
5. Sheu TT, Chiang BL. Lymphopenia, lymphopenia-induced proliferation, and autoimmunity. *Int J Mol Sci*. 2021;22:4152, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22084152>.
6. Al-Sarraj S, Troakes C, Hanley B, Osborn M, Richardson MP, Hotopf M, et al. Invited review: The spectrum of neuropathology in COVID-19. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2021;47:3–16, <http://dx.doi.org/10.1111/nan.12667>.

J. Valadez-Calderon^{a,b}, A. Ordinola Navarro^{a,b}, E. Rodriguez-Chavez^c, O. Vera-Lastra^{a,b,*}

^a Department of Internal Medicine, Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", Centro Médico Nacional La Raza, Mexico City, Mexico

^b Division of Postgraduate Studies, Universidad Nacional Autónoma de Mexico City, Mexico, Mexico

^c Department of Neurology and Neuroimmunology Clinic, Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", Centro Médico Nacional La Raza, Mexico City, Mexico

* Corresponding author.

E-mail address: olgavera62@yahoo.com.mx (O. Vera-Lastra).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2021.09.003>
0213-4853/

© 2021 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/>).

Hemorragia en el interior de la cavidad de un quiste porencefálico: una complicación hemorrágica en paciente con COVID-19

Haemorrhage within the cavity of a porencephalic cyst: a haemorrhagic complication in a patient with COVID-19

Sr. Editor:

La infección por SARS-CoV-2 fue inicialmente descrita en Wuhan (China) ante la aparición de casos de neumonía atípica¹. En sucesivas publicaciones se han estudiado las

complicaciones asociadas a alteraciones de coagulación, por su frecuencia y gravedad². Dentro de las mismas, las complicaciones hemorrágicas, a pesar de ser menos frecuentes que las trombóticas, conllevan una importante morbimortalidad y plantean la necesidad de valorar los riesgos y beneficios de iniciar o mantener el tratamiento anticoagulante.

Presentamos el caso de una mujer de 74 años con hipertensión arterial, dislipemia y exfumadora. Se encontraba en seguimiento en consultas de Neurología desde 2019 por el hallazgo de un infarto en el territorio de la arteria cerebral posterior derecha, con secuela de hemianopsia homónima izquierda, de etiología indeterminada tras completar estudio. Como hallazgo incidental durante el estudio etiológico, se evidenció un quiste porencefálico parietooccipital izquierdo de 6,5 × 3,5 cm.

La paciente acudió a urgencias por sintomatología respiratoria en marzo de 2020, presentando positividad para



SARS-CoV-2 mediante técnica PCR en exudado nasofaríngeo. Requirió ingreso inicialmente en Unidad de Cuidados Intensivos y posteriormente se trasladó a la Unidad de Cuidados Intermedios Respiratorios donde presentó un episodio de fibrilación auricular paroxística, por lo que se inició tratamiento con heparina de bajo peso molecular a dosis de 60 mg cada 12 h (peso 60 kg).

Diez días tras el inicio de la anticoagulación y 45 días tras el diagnóstico de la COVID-19, la paciente presentó un cuadro clínico de afasia mixta de inicio desconocido. Presentaba PA 130/90 mmHg y nivel de consciencia preservado. Se activó código ictus y se realizó una TC cerebral basal con hallazgo de una hemorragia en el interior de la cavidad del quiste porencefálico izquierdo (fig. 1). Se completó el estudio con angio-TC de polígono de Willis que no mostró alteraciones vasculares subyacentes y estudio poscontraste sin evidencia de sangrado activo. En días previos presentaba cifras elevadas de D-dímero hasta 1,54 $\mu\text{g/mL}$ (valor normal [VN] 0,15-0,50 $\mu\text{g/mL}$), fibrinógeno 524 (VN 150-400 mg/dL), LDH 308 (VN 135-214 U/L) y plaquetas 242.000/ μL (VN 150.000-350.000/ μL), con tiempo de protrombina y cefalina en rango de normalidad.

Ante dichos hallazgos se solicitó valoración por Neurocirugía, desestimándose intervención quirúrgica y se suspendió la anticoagulación.

Como parte del estudio etiológico se realizó una arteriografía cerebral que evidenció aneurismas de contornos irregulares dependientes de la arteria carótida interna izquierda. No se evidenciaron anomalías vasculares en circulación posterior que justificasen el sangrado (fig. 1).

Veintiocho días tras la hemorragia cerebral, la paciente fue diagnosticada de tromboembolismo pulmonar (TEP) en arterias segmentarias del pulmón derecho. Valorando los riesgos y beneficios de la anticoagulación, se optó por realizar tratamiento con filtro de vena cava.

En la consulta de seguimiento a los 3 meses del ictus se encontraba recuperada de la afasia.

Discusión

Hasta la fecha se postulan diferentes hipótesis en cuanto a la causa de las alteraciones de coagulación en la COVID-19. Por un lado, la afinidad del virus por la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), con aumento de la actividad protrombótica y proinflamatoria de la angiotensina II; también la activación del sistema inmunitario con activación macrofágica y liberación de citocinas, y la posibilidad de un mecanismo de vasculitis³.

En cuanto a la causa de las complicaciones hemorrágicas, algunos autores apuntan a la afinidad del virus por el receptor de la ECA2, postulando que su afectación podría conducir a una disregulación tensional y desarrollo de hemorragias hipertensivas. También se ha señalado la producción de un daño endotelial por el virus⁴, la presencia de un estado procoagulante con consumo de los factores de coagulación, y factores concomitantes como enfermedad renal o tratamiento anticoagulante³. Asimismo, se pueden producir complicaciones hemorrágicas en el seno de una trombosis

venosa cerebral o por transformación hemorrágica de un infarto cerebral⁵.

Actualmente las guías sobre anticoagulación en los pacientes con COVID-19 se encuentran en constante revisión, recomendando la anticoagulación profiláctica en los pacientes con COVID-19 sin contraindicaciones para la misma, e indicando dosis anticoagulantes en aquellos con mayor riesgo trombótico, en ausencia de contraindicaciones⁶.

En cuanto a las características clínicas de los pacientes que desarrollan hemorragias cerebrales, existen escasas descripciones en la literatura. En una serie de casos se ha evidenciado una edad media de 52,2 años, antecedente de hipertensión arterial, localización lobular en circulación anterior y una media de 32 días desde el inicio de los síntomas hasta la hemorragia⁷. A diferencia de esta serie, nuestra paciente tenía una edad superior, el inicio de la clínica se demoró 45 días y la hemorragia presentaba una localización atípica, en el interior del quiste porencefálico.

Respecto a la paciente presentada, resulta llamativa la localización de la hemorragia cerebral en el interior de un quiste porencefálico. Los quistes porencefálicos representan un acúmulo de líquido cefalorraquídeo en una cavidad formada en el parénquima cerebral y mantienen comunicación con el sistema ventricular, el espacio subaracnoideo o ambos. Pueden ser congénitos o adquiridos. En el adulto, típicamente suponen un hallazgo incidental en pruebas de imagen cerebral y no se asocian a complicaciones, si bien las más frecuentes pueden ser crisis epilépticas, déficits neurológicos focales o bajo cociente intelectual⁸.

En la literatura existen descripciones de hemorragias intraquísticas y subdurales en quistes aracnoideos. Estos quistes, a diferencia de los porencefálicos, se localizan entre la superficie cerebral y el cráneo o la membrana aracnoidea y no presentan comunicación con el espacio ventricular. La hipótesis etiopatogénica más extendida de estas hemorragias es que se deben al resultado del daño traumático de las paredes de los vasos circundantes al quiste⁹. Asimismo, se ha descrito la presencia de hemorragia intraquística secundaria a rotura de un aneurisma, tratándose de una condición infrecuente. En estos casos se postula que la relación estrecha de la pared del vaso con la pared del quiste, unida a la pulsatilidad de la arteria, pudiera generar la hemorragia¹⁰.

Sin embargo, no hemos encontrado en la literatura casos de hemorragia intraquística en quistes porencefálicos.

En cuanto a la etiología de la hemorragia en nuestra paciente, es incierta tras completar el estudio, no pudiendo descartarse una relación con las alteraciones de coagulación secundarias a la COVID-19 o al tratamiento anticoagulante. Dada la localización de los aneurismas en territorio carotídeo, sin existencia de contigüidad con el quiste y en ausencia de hemorragia en otras localizaciones, se puede descartar que la causa fuese la rotura de alguno de los mismos.

En nuestro caso, la paciente desarrolló además una complicación tromboembólica tras la retirada de la anticoagulación, revelándose como una situación de alta complejidad en cuanto al manejo del tratamiento anticoagulante en los pacientes con COVID-19.

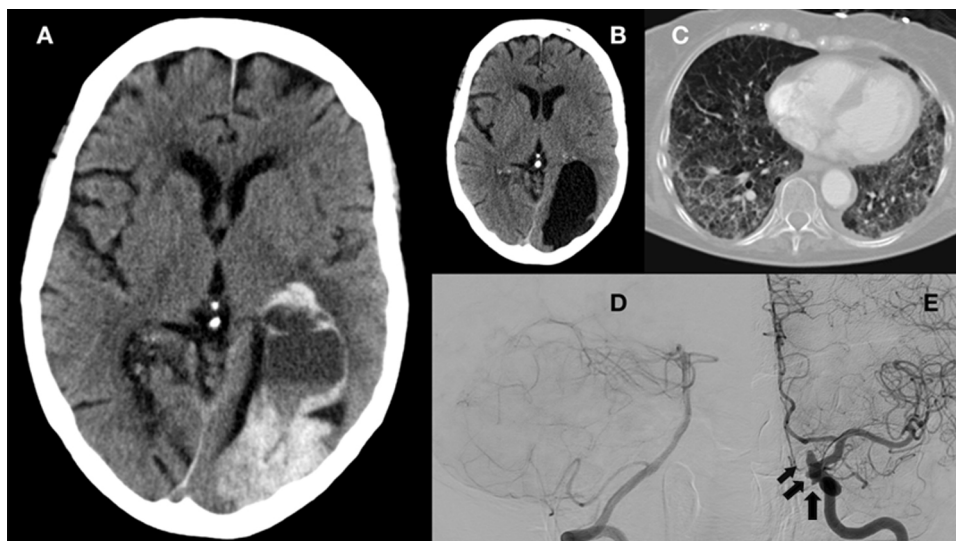


Figura 1 A) TC cerebral: muestra el quiste porencefálico parietooccipital izquierdo con hemorragia (8,5 × 4 × 7 cm) y ejerce moderado efecto de masa, obliterando los surcos temporales, parietales y occipitales izquierdos y desplazando anteriormente el ventrículo lateral izquierdo. Se observa contenido hemático en el cuerpo y asta temporal del ventrículo lateral izquierdo. Área glioticomalácica occipital paramediana derecha en relación con infarto antiguo en el territorio de la arteria cerebral posterior derecha. B) TC cerebral 3 meses previo a ingreso por COVID-19: muestra quiste porencefálico parietooccipital izquierdo y área glioticomalácica occipital paramediana derecha, sin contenido hemático. C) TC de tórax durante el ingreso: infiltrados en vidrio deslustrado múltiples en ambos hemitórax, más prominentes en regiones de decúbito. D) Arteriografía cerebral con imagen de inyección en arteria vertebral derecha con arteria basilar y cerebrales posteriores de morfología normal. E) Arteriografía cerebral: arteria carótida interna con varios aneurismas que se originan desde porción C4 (señalados por la flecha negra). Uno de ellos de 3,6 × 3,6 mm, cuello de 2,7 mm, desde la cara posterior del segmento cavernoso; el segundo de 3,09 × 1,1 mm, cuello de 2,3 mm desde la cara postero-lateral del segmento clinoides; el tercero de 2,5 × 5,2 mm, cuello de 3,7 mm, situado en la cara superior del segmento oftálmico.

Conclusiones

Las hemorragias cerebrales asociadas a COVID-19 son complicaciones infrecuentes, pero potencialmente graves y suponen un reto añadido en cuanto al manejo de la anticoagulación en pacientes con infecciones graves. Asimismo, este caso ilustra una localización atípica de hemorragia cerebral, en el interior de la cavidad de un quiste porencefálico.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores no manifiestan conflictos de intereses.

Bibliografía

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. *N Engl J Med.* 2020;382:727–33.
- Boccia M, Aronne L, Celia B, Mazzeo G, Ceparano M, D'Agnano V, et al. COVID-19 and coagulative axis: review of emerging aspects in a novel disease. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2020;90, <http://dx.doi.org/10.4081/monaldi.2020.1300>.
- Tsivgoulis G, Palaiodimou L, Zand R, Lioutas VA, Krogias C, Katsanos AH, et al. COVID-19 and cerebrovascular diseases: a comprehensive overview. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020;13, <http://dx.doi.org/10.1177/1756286420978004>.
- Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon RE, Reidy J, Lednický J, et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol.* 2020;92:699–702, <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25915>.
- Vogrig A, Gigli GL, Bnà C, Morassi M. Stroke in patients with COVID-19: Clinical and neuroimaging characteristics. *Neurosci Lett.* 2020;743:135564, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135564>.
- Tiwari NR, Khatib KI, Dixit SB, Rathore PK, Melinker S, Ganapule A, et al. Anticoagulation in COVID-19. An Update. *J Crit Care Med (Targu Mures).* 2020;6:217–23, <http://dx.doi.org/10.2478/jccm-2020-0033>.
- Bengera M, Williamsa O, Siddiquib J, Sztrihaa L. Intracerebral haemorrhage and COVID-19: Clinical characteristics from a case series. *Brain Behav Immun.* 2020;88:940–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2020.06.005>.
- Oommen AT, Sethy G, Minz NT, Patra J, Panda SS. Unusual presentation of porencephalic cyst in an adult. *J Clin Diagn Res JCDR.* 2017;11:OD12–3, <http://dx.doi.org/10.7860/JCDR/2017/22654.9374>.
- Van Burken MMG, Sarioglu AC, O'Donnell HD. Supratentorial arachnoidal cyst with intracystic and subdural haemorrhage. *Neuroradiology.* 2005;56:100–4.

matoma. Neurocirugía. 1992;35:199–203, <http://dx.doi.org/10.1055/s-2008-1052278>.

10. Brasileiro de Aguiar G, Gomes Dos Santos R, Campos Paiva AL, de Almeida Silva JM, da Silva RC, Esteves Veiga JC. Intracranial aneurysm and arachnoid cyst: just a coincidence? A case report. Sao Paulo Med J. 2019;137:92–5, <http://dx.doi.org/10.1590/1516-3180.2017.0083290517>.

I. Muro^{a,*}, C. Ramos^a, A. Barbosa^b y J. Vivancos^a

^a Servicio de Neurología, Hospital Universitario de La Princesa. Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Madrid, España

^b Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ines.muero@gmail.com (I. Muro).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2021.09.004>
0213-4853/

© 2021 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/>).

Corea bilateral como forma de presentación de trombosis venosa cerebral asociada a COVID-19



Bilateral chorea as a manifestation of cerebral venous sinus thrombosis associated with COVID-19

Sr. Editor:

La trombosis venosa cerebral (TVC) es una causa infrecuente de ictus. Hasta la fecha se han reportado algunos casos asociados a infección por SARS-CoV-2, que parece aumentar la incidencia de fenómenos trombóticos¹⁻⁴. Presentamos un caso de TVC asociada a COVID-19 que empezó con corea bilateral. Se trata de una mujer de 69 años con antecedentes de esteatosis hepática y fibromialgia, ingresada por neumonía bilateral por SARS-CoV-2, con anticuerpos IgG positivos y en tratamiento con enoxaparina profiláctica. El día 21 de infección despertó con afasia mixta, hemiparesia derecha leve y movimientos coreicos de las 4 extremidades (Video 1), por lo que se activó el código ictus intrahospitalario.

En TC/angio-TC se observaban infartos capsuloganglionares y talámicos bilaterales con trombosis de venas laterales, seno lateral izquierdo, seno recto y vena de Galeno (fig. 1). Analíticamente destacaba un dímero D elevado (3.160 µg/L) sin trombocitopenia. Se pautó anticoagulación con enoxaparina. Durante las siguientes 24 h presentó evolución desfavorable, con movimientos coreicos persistentes y disminución progresiva del nivel de consciencia. Una nueva TC craneal evidenció transformación hemorrágica del infarto talámico izquierdo (fig. 2).

Ante el empeoramiento, se decidió realizar arteriografía con trombectomía mecánica y se logró una recanalización parcial (fig. 2). Durante el procedimiento la paciente presentó un pico hipertensivo con midriasis bilateral reactiva que persistió pese a las medidas antiedema. Se repitió TC craneal, sin cambios respecto a la previa. Finalmente, falleció. No fue posible extracción analítica para determinar anticuerpos antifosfolípidos ni completar un estudio de trombofilia.

En esta paciente destacamos 2 aspectos. El primero es la asociación de TVC y COVID-19. La TVC constituye el 0,5-1%

de las causas de ictus, con una incidencia estimada de 1,6 casos por cada 100.000 habitantes por año. Suele ocurrir en pacientes jóvenes, con ratio mujer:hombre 3:1^{5,6}. Entre los factores de riesgo se encuentran factores hormonales, estados protrombóticos hereditarios o adquiridos e infecciones, entre otros⁵. La presentación clínica varía según el territorio afectado; los síntomas más frecuentes son cefalea, déficits neurológicos focales, convulsiones y encefalopatía difusa. Está indicado iniciar tratamiento con heparina de bajo peso molecular, si bien la duración del tratamiento y el papel de los anticoagulantes orales no están bien definidos⁶. El tratamiento endovascular se plantea en casos graves sin mejoría o con empeoramiento pese a anticoagulación e implica una mayor tasa de complicaciones hemorrágicas intracraneales^{5,6}.

En el último año la infección por SARS-CoV-2 ha sido relacionada con un aumento del riesgo de fenómenos trombóticos, incluida la TVC. Mientras que la trombosis venosa profunda y la trombosis arterial parecen más frecuentes en pacientes con infección respiratoria moderada-grave, la TVC también se produce en pacientes con síntomas leves. En los casos reportados, se observa incidencia similar en mujeres y hombres; los pacientes son de mediana edad y sin comorbilidad importante¹⁻⁴. La tendencia a presentar fenómenos trombóticos perdura durante semanas tras resolverse los síntomas infecciosos⁷. La trombosis asociada a COVID-19 parece deberse al daño endotelial mediado por la interacción del virus con el receptor ACE 2, la respuesta inflamatoria, que implica un aumento de citocinas relacionadas con un estado de hipercoagulabilidad, y la aparición transitoria de anticuerpos con acción protrombótica, como los antifosfolípidos^{2-4,7}. Este último fenómeno se ha observado también en infecciones víricas agudas por VVZ, CMV o parvovirus B³. Analíticamente es común la elevación del dímero D y de la proteína C reactiva; la existencia de otros marcadores de riesgo trombótico es variable^{4,7}.

En los casos de TVC asociada a COVID-19 se aprecia mayor tendencia a la trombosis de territorios venosos profundos. Este factor podría estar relacionado con un peor pronóstico, pues se ha observado mayor mortalidad en pacientes con infección por SARS-CoV-2 (incluso leve) y TVC en comparación con pacientes que presentan solo una de estas dolencias⁴. Respecto al manejo, el inicio precoz de anticoagulación constituye el principal punto del tratamiento^{1-4,7}. La elección del fármaco óptimo y la duración de la administración de este todavía se desconocen¹.