

16. Pastorino L, Cusano R, Nasti S, Faravelli F, Forzano F, Baldo C, et al. Molecular characterization of Italian nevoid basal cell carcinoma syndrome patients. *Hum Mutat* 2005; 25: 322-3.
17. Boutet N, Bignon YJ, Drouin-Garraud V, Sarada P, Longy M, Lacombe D, et al. Spectrum of PTCH1 mutations in French patients with Gorlin syndrome. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 478-81.

Hiperplexia y pseudotetania en la encefalopatía de Hashimoto

La encefalopatía de Hashimoto (EH) es una enfermedad infrecuente, de la cual se han publicado en la bibliografía médica alrededor de 100 casos. Brain et al, en 1966, describieron el primer paciente en el cual se asoció una encefalopatía reversible con una tiroiditis autoinmune [1]. El término de 'encefalopatía de Hashimoto' se usó desde entonces para describir un síndrome de déficit neurológicos y alteraciones neuropsiquiátricas en pacientes con índices elevados de anticuerpos antitiroideos (habitualmente con hormonas tiroideas en rangos normales), cuyos síntomas revertían con el uso de corticoides. En publicaciones recientes se promueve denominar a esta entidad 'encefalopatía respondedora a corticoides asociada a tiroiditis autoinmune' [2-4].

En la actualidad, no hay duda de que las respuestas inmunes pueden afectar también a funciones del sistema nervioso central [5]. Sin embargo, en la EH no se conoce su etiología exacta y se piensa que, en algunos pacientes, los anticuerpos antitiroideos coexisten con anticuerpos antineuronales, que serían responsables de las manifestaciones clínicas de esta enfermedad. Ochi et al publicaron un trabajo en el que identifican, a través de inmunohistoquímica, la enzima α -enolasa (un antígeno neuronal) como el probable blanco de la acción de autoanticuerpos en esta enfermedad [6]. Ferracci et al comprobaron la presencia en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de anticuerpos antitiroideos en seis pacientes con EH [7], lo que refuerza la teoría de que se trata de una enfermedad autoinmune. Además, se describe que el 23% de los casos se asocia a otras enfermedades del mesénquima como artritis reumatoidea, anemia perniciosa, miastenia grave, enfermedad de Addison, lupus eritematoso sistémico y colitis ulcerosa.

El cuadro clínico de la EH generalmente tiene un comienzo insidioso y una evolución subaguda, y está caracterizado por un deterioro progresivo de funciones mentales que pueden conducir al coma. También se describen casos que simulan accidentes cerebrovasculares y otros que se inician con síntomas psicóticos [8-10]. Son frecuentes las mioclonías que simulan una enfermedad de Creutzfeldt-Jakob [11,12]. Las pruebas complementarias suelen mostrar en el electroencefalograma (EEG) un enlentecimiento difuso y/o actividad epileptiforme. El LCR habitualmente presenta proteínas elevadas sin pleocitosis. Los estudios de neuroimagen pueden ser normales o mostrar alteraciones inespecíficas [13].

El tratamiento de elección consiste en altas dosis de corticoides, con lo cual se logra una respuesta favorable en cerca del 90% de los pacientes. Esta respuesta es más rápida en los casos de instalación aguda, pero puede demorarse de 4 a 6 semanas cuando ha habido una

instalación gradual [9,14]. La mejoría clínica se acompaña de la normalización del LCR, normalización o disminución de los autoanticuerpos y normalización o mejora del EEG.

Mujer de 63 años de edad que trabajaba en una caballeriza. Tenía antecedentes de hipertensión arterial, en tratamiento irregular con enalapril.

El día del ingreso consultó por una afasia de Broca de cuatro horas de evolución, sin otras alteraciones en el examen neurológico. Se realizaron una tomografía computarizada y una resonancia magnética (RM) cerebral (que incluía potenciación en difusión), las cuales resultaron normales. Se decidió mantenerla hospitalizada para su estudio.

Al día siguiente evolucionó con recuperación parcial del lenguaje, y se agregó un síndrome confusional y fiebre de hasta 38 °C. En el examen neurológico no se evidenciaron alteraciones de los pares craneales, vías largas o cerebelo, y había ausencia de signos meníngeos. Desde ese momento, la paciente presentó un deterioro progresivo de conciencia hasta caer en un sopor profundo en las siguientes 48 horas. Es en esta etapa del cuadro cuando aparece una marcada hiperplexia, la cual se evidenciaba por sobresaltos provocados por el estímulo táctil o el ruido, que a veces eran intensas contracturas musculares y posiciones distónicas de extremidades. La paciente, por momentos, adquiría una posición en opistótonos durante varios minutos, sin que se observara en ninguna ocasión risa sardónica. Estos signos se asociaron también a hiperreflexia generalizada y signo de Babinski bilateral. Al cuarto día del ingreso se la trasladó a la Unidad de Cuidados Intensivos, donde se la sedó y conectó a ventilación mecánica. Uno de los diagnósticos diferenciales que se planteaban en ese momento era el de tétanos.

Dentro del estudio se realizó una punción lumbar que mostró un LCR claro, con 75,4 mg/dL de proteínas, 61 mg/dL de glucosa y 10 leucocitos (100% mononucleares). VDRL no reactivo y pruebas de látex para antígenos bacterianos negativos. Cultivos sin gérmenes.

Una nueva RM cerebral no mostró cambios respecto al examen previo. El EEG mostró lentitud theta-delta difusa, sin actividad epileptiforme.

El estudio virológico del LCR mostró reacción en cadena de la polimerasa (PCR) negativa para virus del herpes simple (VHS) 1 y 2, PCR anidada positiva para



Figura. Evolución de los electroencefalogramas en la paciente con encefalopatía de Hashimoto. Todos en montaje bipolar (doble banana), sensibilidad 7 μ V/mm, 10 s/página. a) Al tercer día de evolución se observa enlentecimiento difuso del trazado. Paciente en sopor más tetania e hiperplexia; b) Día noveno de evolución, después de ser desconectada de la ventilación mecánica. Se observan artefactos agudos coincidentes con mioclonías espontáneas; c) En el día 18 se observa trazado de características normales. La paciente presentaba examen neurológico normal.

el virus de Epstein-Barr (VEB), y una PCR para citomegalovirus (tiempo real por Light-Cycler) negativa. Las baciloscopias fueron también negativas, al igual que los cultivos para bacilo de Koch y hongos.

Dentro del estudio bioquímico de sangre destacamos: hematocrito, 36%; leucocitos, 5.910; VHS, 39. Electrolitos plasmáticos, función renal y hepática, calcemia, fosfemia y niveles de hormonas tiroideas normales. Los porfobilinógenos fueron negativos.

Se solicitaron, además, exámenes inmunológicos, en los que destacamos: C3 y C4 normales; antígenos nucleares extractables, anti-ADN nativo y anticuerpos antinucleares negativos. Antiperoxidasa tiroidea: 135 (normal hasta 75); antitiroglobulina: 220 (normal hasta 100); anticuerpos antimicrosomales tiroideos: 0,8 (positivo débil).

Se repitió la punción lumbar, que mostró resultados similares a la anterior. Al séptimo día se suspendió la sedación y el bloqueo muscular para evaluación clínica. Se constataron pupilas isocóricas reactivas, reflejo corneal bilateral y respuesta al dolor con parpadeo. La paciente estaba quejumbrosa y movilizaba las extremidades de forma simétrica. Había espasticidad e hiperreflexia difusa, pero habían desaparecido la hiperplexia y la pseudotetania previas. En cambio, se observaban frecuentes mioclonías generalizadas espontáneas. No había respuestas plantares al estímulo y la sensibilidad dolorosa estaba conservada.

Al considerar la progresión clínica, la poca especificidad de la PCR positiva para el VEB, el LCR disociado y los altos niveles de anticuerpos anti-tiroideos, se decidió comenzar con prednisona en dosis de 1 mg/kg de peso por vía enteral. Desde ese momento, la paciente presentó una mejoría paulatina y sostenida; a los 15 días de iniciado tratamiento se encontraba completamente asintomática y con un EEG dentro de límites fisiológicos. Se le dio el alta con un examen neurológico y mental dentro de rangos normales. No había variaciones de su estado en los controles ambulatorios ulteriores. El diagnóstico definitivo fue el de una EH.

La descripción del cuadro clínico de nuestra paciente concuerda con los que se describen en la EH [2-4]. El inicio de los síntomas estuvo dado por un cuadro afásico, con estudios de neuroimagen normales. Sin embargo, posteriormente predominaron la afectación progresiva de conciencia y la aparición de un cuadro similar a una tetania e hiperplexia, que llevaron a plantear dentro de los diagnósticos diferenciales un tétanos. En nuestra paciente estos síntomas fueron absolutamente diferenciables de las mioclonías que se describen comúnmente en la EH y que, en ella, aparecieron varios días después del comienzo de los síntomas.

La pseudotetania y la hiperplexia no se hallan descritas en ninguno de los casos publicados de EH. Si bien no tenemos una explicación concluyente para estos síntomas, debemos recordar que en su fisiopatología está implicada la alteración de vías inhibitorias glicinérgicas en el tronco encefálico. Nolte et al publicaron los hallazgos histopatológicos

de una necropsia realizada a una paciente con diagnóstico de EH que falleció a causa de complicaciones secundarias. Lo interesante es que encontraron elementos de una vasculitis linfocitaria venular con un claro predominio de afectación en el tronco encefálico [15,16]. También se han descrito casos de romboencefalitis de Bickerstaff en los que la pseudotetania y la hiperplexia son síntomas predominantes [17]. Creemos que al inicio de la enfermedad de nuestra paciente hubo una afectación inflamatoria del tronco encefálico, la cual sería responsable de la tetania y la hiperplexia. Debido a que necesitamos sedarla precozmente no indagamos otras alteraciones en pares craneales o vías cerebelosas.

La fisiopatología de la EH no se conoce completamente. Diversos trabajos refuerzan la teoría de que esta enfermedad se debe a un trastorno autoinmune. En nuestro caso, los exámenes descartaron otros cuadros metabólicos e infecciosos que explicaran el deterioro progresivo de conciencia de la paciente. Creemos que el estudio de PCR positiva para el VEB corresponde a un hallazgo incidental, ya que está descrito que personas sanas pueden ser portadores asintomáticos del virus y, por otra parte, la ausencia de lesiones en la RM y la falta de pleocitosis franca en el LCR hacen poco probable que haya existido una infección activa por VEB [18,19]. Sin embargo, no podemos descartar la posibilidad de una reacción autoinmune postinfecciosa, por lo que sería interesante buscar su asociación en casos futuros de EH.

En nuestra paciente, los estudios de neuroimagen con RM fueron normales, lo que se describe en cerca del 50% de los casos. Estudios con tomografía por emisión de positrones han revelado una disminución multifocal del flujo sanguíneo cerebral. El aumento de proteínas en el LCR es un hallazgo común de este trastorno.

Las alteraciones del EEG eran inespecíficas, pero confirmaban una encefalopatía difusa, y fueron revirtiendo hasta la normalización del trazado en conjunto con la recuperación clínica de la paciente. Schauble et al revisaron retrospectivamente 51 EEG de 17 pacientes con EH y encontraron alteraciones muy similares a la de nuestra paciente. La gran utilidad de este examen es que sirve como un buen instrumento de monitorización clínica de la afectación encefálica (Figura) [20,21].

En conclusión, creemos que la EH es una entidad subdiagnosticada, que debe sospecharse en todo paciente de edad media, especialmente en mujeres con encefalopatía de causa desconocida.

**M. Díaz-Sepúlveda, M. Sinning,
G. Gaete-Camus**

Aceptado tras revisión externa: 21.03.06.

Departamento de Neurología y Neurocirugía. Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Santiago de Chile, Chile

Correspondencia: Dr. Mario Díaz Sepúlveda. Departamento de Neurología y Neurocirugía. Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Santos Dumont, 999, 2.º piso, sector E. 838-045 Independencia, San-

tiago de Chile, Chile. Fax: 056-02-7378546. E-mail: diazmario1970@yahoo.com

BIBLIOGRAFÍA

- Brain L, Jellinek EH, Ball K. Hashimoto disease and encephalopathy. *Lancet* 1966; 2: 512-4.
- Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy, syndrome or myth? *Arch Neurol* 2003; 60: 164-71.
- Mahad D, Staugaitis S, Ruggieri P, Parisi J, Kleinschmidt-Demasters B, Lassmann H, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis and primary CNS demyelination. *J Neurol Sci* 2005; 228: 3-5.
- Schott JM, Warren JD, Rössor MD. The uncertain nosology of Hashimoto encephalopathy. *Arch Neurol* 2003; 60: 1812.
- Reichlin S. Neuroendocrine-immune interactions. *N Engl J Med* 1993; 329: 1246-52.
- Ochi H, Horiuchi I, Araki N, Toda T, Araki T, Sato K, et al. Proteomic analysis of human brain identifies α -enolase as a novel autoantigen in Hashimoto's encephalopathy. *FEBS Lett* 2002; 528: 197-202.
- Ferracci F, Moretto G, Candeago R, Cimini N, Conte F, Gentile M, et al. Antithyroid antibodies in the CSF, their role in the pathogenesis of Hashimoto encephalopathy. *Neurology* 2003; 60: 712-4.
- Flynn SD, Nishiyama RH, Bigos ST. Autoimmune thyroid disease: immunological, pathological, and clinical aspects. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1988; 26: 43-95.
- Shaw PJ, Walls TJ, Newman PK, Cleland PG, Cartledge NE. Hashimoto's encephalopathy: a steroid-responsive disorder associated with high anti-thyroid antibody titers. Report of 5 cases. *Neurology* 1991; 41: 228-33.
- Kothbauer-Margreiter I, Sturzeneger M, Komor J. Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: diagnosis and treatment. *J Neurol* 1996; 242: 585-93.
- Seipelt M, Zerr I, Nau R, Mollenhauer B, Kropp S, Steinhoff BJ, et al. Hashimoto's encephalitis as a differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 172-6.
- Saiz HC, Marín C, Tolosa E, Graus F. Utilidad diagnóstica de la determinación de proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *Neurología* 1998; 13: 324-8.
- Bostantjopoulou S, Zafiriou D, Katsarou Z, Kazis A. Hashimoto's encephalopathy. Clinical and laboratory findings. *Funct Neurol* 1996; 11: 247-51.
- Hussain NS, Rumbaugh J, Kerr D, Nath A, Hillis AE. Effects of prednisone and plasma exchange on cognitive impairment in Hashimoto encephalopathy. *Neurology* 2005; 64: 165.
- Paulus W, Nolte KW, Doherty CP, Folkert R. Neuropathology of Hashimoto encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1009.
- Nolte KW, Unbehaun A, Sieker H, Kloss TM, Paulus W. Hashimoto encephalopathy: a brainstem vasculitis? *Neurology* 2000; 54: 769-70.
- Saito T, Miyai I, Matsumura T, Nozaki S, Kang J, Fujita H, et al. A case of Bickerstaff's

- brainstem encephalitis mimicking tetanus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 695-6.
18. Davies NW, Brown LJ, Gonde J, Irish D, Robinson RO, Swan AV, et al. Factors influencing PCR detection of viruses in cerebrospinal fluid of patients with suspected CNS infections. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 82-7.
19. Volpi A. Epstein-Barr virus and human herpesvirus type 8 infections of the central nervous system. *Herpes* 2004; 11 (Suppl 2): S120-7.
20. Henchey R, Cibula J, Helveston W, Malone J, Gilmore RL. Electroencephalographic findings in Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 1995; 45: 977-81.
21. Schauble B, Castillo P, Boeve B, Westmoreland B. EEG findings in steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 32-7.

Crisis mioclónicas inducidas por tramadol en paciente con epilepsia mioclónica juvenil

El tramadol es un analgésico indicado para el dolor de intensidad moderada a grave, ampliamente utilizado para el control del dolor postoperatorio. Tiene efectos secundarios en el sistema nervioso central; los más comunes son somnolencia, mareo, fatiga y cefalea [1]. También se ha descrito aumento del riesgo de crisis epilépticas, aunque por las limitaciones de los estudios epidemiológicos es difícil demostrar que la administración de tramadol cause directamente las crisis.

Presentamos el caso de una paciente con epilepsia mioclónica juvenil con crisis mioclónicas frecuentes tras la administración de tramadol intravenoso.

Mujer de 35 años que ingresó para intervención por artroscopia de meniscopatía de rodilla izquierda con anestesia raquídea y, en el mismo acto operatorio, de liberación tendinosa en la muñeca por tenosinovitis de De Quervain con anestesia regional intravenosa con isquemia de miembro superior. La paciente estaba diagnosticada de epilepsia mioclónica juvenil. Comenzó con crisis mioclónicas ocasionales a los 11 años que se controlaron con valproato, con el que seguía tratamiento en dosis variables entre 400 y 1.500 mg/día. A los 31 años presentó una crisis generalizada tónico-clónica tras unos meses sin tomar valproato.

Desde entonces había seguido tratamiento con valproato en dosis de 400 mg/día, con excelente control, sin haber presentado mioclonías ni crisis generalizadas tónico-clónicas.

Se intervino a la paciente sin complicaciones. Había tomado la dosis de valproato habitual y la noche previa había dormido normalmente. Para el control del dolor postoperatorio se le administraron 100 mg de tramadol por vía intravenosa y se comenzó una infusión continua de 300 mg del mismo fármaco, preparada para administrarse en 24 horas según la pauta de analgesia protocolizada. A las ocho horas de iniciarse este tratamiento, la paciente comenzó con sacudidas mioclónicas de las cuatro extremidades que se repetían continuamente con una frecuencia aproximada de una sacudida mioclónica por minuto. A las seis horas de haberse iniciado las mioclonías, se administró 1 mg de clonazepam intravenoso y 500 mg de valproato vía oral, con lo que las mioclonías fueron paulatinamente disminuyendo en frecuencia hasta desaparecer en unas dos horas. Después de un mes de este episodio, la paciente se encuentra asintomática sin haberse repetido crisis mioclónicas.

El tramadol es un analgésico de acción central con un doble mecanismo de acción; por una parte, tiene una afinidad leve por los receptores opioides y además inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina [1]. Se ha descrito la aparición de crisis epilépticas en relación con tramadol en dosis terapéuticas en gran parte de los casos en las primeras 24 horas tras el inicio del tratamiento [2]. En estudios experimentales en modelos animales se ha visto que una disminución previa del umbral convulsivo aumenta el riesgo de crisis inducidas por tramadol [3]. Sin embargo, estudios epidemiológicos no han demostrado claramente un aumento en la incidencia de crisis atribuibles a la administración de tramadol en la población general [4,5]. Parece que el riesgo de crisis epilépticas tras la administración de tramadol aumenta fundamentalmente en pacientes que estén tomando otros fármacos que disminuyan el umbral convulsivo, como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos o antipsicóticos, en pacientes con enfermedades predisponentes o si se excede la dosis recomendada [2,6].

Los datos de todos estos estudios sugieren que el tramadol disminuye el umbral convulsivo y favorece la aparición de crisis en una subpoblación susceptible por comorbilidad

predisponente, por epilepsia previa o por patrones individuales de metabolismo [6].

La paciente presentaba crisis mioclónicas relacionadas temporalmente con la administración de tramadol, tras cuatro años de ausencia de crisis. No existían otros factores precipitantes como fiebre, falta de cumplimiento terapéutico de valproato o toma de otras sustancias o fármacos. Todo ello hace pensar que se trataba de crisis inducidas por tramadol.

Se recomienda precaución en la prescripción de este fármaco a personas que estén tomando otras medicaciones que disminuyan el umbral convulsivo, que tengan epilepsia conocida u otras condiciones que favorezcan la aparición de crisis epilépticas. Se recomienda asimismo precaución en la administración de pautas analgésicas protocolizadas que no suelen tener en cuenta aspectos particulares del paciente y que pueden favorecer la aparición de determinados efectos secundarios.

F. Moreno-Izco, M. Ruibal

Aceptado tras revisión externa: 24.04.06.

Unidad de Neurología. Hospital de Zumárraga. Zumárraga, Guipúzcoa, España.

Correspondencia: Dr. Fermín Moreno Izco. Unidad de Neurología. Hospital de Zumárraga. B.º Argixao, s/n. E-20700 Zumárraga (Guipúzcoa). Fax: +34 943 724 086. E-mail: fmoreno@hzum.osakidetza.net

BIBLIOGRAFÍA

1. Scott LJ, Perry CM. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs* 2000; 60: 139-76.
2. Kahn LH, Raymond J, Graham DJ. Seizures reported with tramadol. *JAMA* 1997; 278: 1661.
3. Potschka H, Friderichs E, Loscher W. Anticonvulsant and proconvulsant effects of tramadol, its enantiomers and its M1 metabolite in the rat kindling model of epilepsy. *Br J Pharmacol* 2000; 131: 203-12.
4. Jick H, Derby LE, Vasilakis C, Fife D. The risk of seizures associated with tramadol. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 607-11.
5. Gasse C, Derby L, Vasilakis-Scaramozza C, Jick H. Incidence of first-time idiopathic seizures in users of tramadol. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 629-34.
6. Gardner JS, Blough D, Drinkard CR, Shatin D, Anderson G, Graham D, et al. Tramadol and seizures: a surveillance study in a managed care population. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 1423-31.