

Caso clínico: Una causa inusual de demencia rápidamente progresiva

Clinic case: An unusual cause of rapidly progressive dementia

Dr. Felipe Suárez Hernández¹, Dra. Daniela Urrutia Egaña¹, Dra. Nathalie Conejan Pérez¹, Int. Franco Triviño²

1. Neurólogo adulto, Hospital Base San José de Osorno. Profesor adjunto Universidad Austral de Chile.
2. Interno de medicina, Universidad Austral de Chile

Contacto: Dr. Felipe Suárez Hernández. Mail: felisuarezh@gmail.com

Resumen

Presentamos el caso de una paciente de sexo femenino de 75 años hospitalizada por cuadro de 6 meses de evolución de una demencia rápidamente progresiva (DRP), con fluctuación del nivel de conciencia durante el día, alucinaciones, desorientación espacial. Dos días previo al ingreso cursa con inestabilidad de la marcha y alteración de esfínter vesical y rectal. Durante su hospitalización se pesquisa parkinsonismo y cursa con hipersensibilidad a neuroléptico. Si bien la manifestación clínica orientaba a una DRP tipo enfermedad de cuerpos de Lewy, dos tomografías computarizadas (TC) de encéfalo con hiperdensidades en ganglio de la base derecha y subinsular izquierdo, hacen replantear el diagnóstico. Se solicita resonancia magnética (RM) encéfalo que demuestra múltiples nódulos supra e infratentoriales que captan gadolinio, además de realce leptomeníngeo. Se complementa con TC de Tórax que demuestra neoplasia condensante del hemitórax derecho con metástasis a pulmón contralateral y múltiples metástasis cerebrales. La paciente evoluciona rápidamente y se decide junto a familia manejo proporcional, tras lo cual la paciente fallece.

Abstract

We present the case of a 75-year-old female patient with a history of six months previous to hospitalization of a rapidly progressive dementia (RPD), with fluctuation of the level of consciousness during the day, hallucinations and spatial disorientation. Two days prior to admission, she has instability in gait and alteration of the bladder and rectal sphincter. During her hospitalization, parkinsonism is objectified and she also presented a neuroleptic hypersensitivity. Although the clinical manifestation oriented to a RPD type Lewy body disease, two brain computerized tomography (CT) with hyperdensities in the right base and left subinsular ganglion, make the diagnosis rethink. A brain magnetic resonance (MRI) is

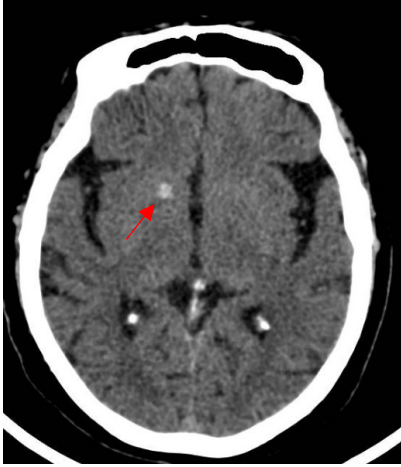
requested that demonstrates multiple supra and infratentorial nodules that enhanced with gadolinium, in addition to leptomeningeal enhancement. The study is complemented with a chest CT that demonstrates condensing neoplasm of the right hemithorax with contralateral lung metastases and multiple brain metastases. The patient evolves torpidly and it is decided together with the family proportional management, after which the patient dies.

Caso Clínico

Paciente femenino de 75 años con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia. Ingresa al Hospital Base de Osorno por cuadro de 6 meses de evolución caracterizado por alteración de memoria a corto plazo, desorientación espacial dentro de la casa, conductas inapropiadas y alucinaciones vívidas de animales. Dos días previo al ingreso presenta inestabilidad postural e incontinencia de esfínter vesical y rectal. Al ingreso se constata vigil, desorientada en tiempo y espacio, disartria leve, hemiparesia Facio – Braquío - Crural izquierda M 4/5, Babinski a izquierda. Exámenes: Hemograma, Creatinina, INR, electrolitos plasmáticos y sedimento de orina dentro de límites normales. TC de cerebro demuestra hiperdensidad espontánea a nivel ganglionar basal derecha (Figura 1). Se interpreta cuadro como ataque cerebro vascular (ACV) hemorrágico y se maneja según protocolo. Durante su estadía destaca notoria fluctuación de conciencia entre vigilia y sopor profundo, situación que variaba en varios momentos del día, delirium que respondió con hipersensibilidad a dosis baja de quetiapina y parkinsonismo, lo cual sumado a las descripciones previas hizo plantear dentro de los diagnóstico diferenciales una enfermedad por cuerpos de Lewy con presentación rápidamente progresiva. Debido a la fluctuación de conciencia durante el día se decide complementar estudio con nuevo TC de cerebro que demostró nueva lesión hiperdensa en relación a región subcortical insular derecha (Figura 2). Electronecefalograma (EEG) estándar demostró disfunción lenta continua generalizada sin actividad epilptiforme. Se complementa con los siguientes exámenes: Amonio 54 mg/dL, perfil hepático normal, ELISA – VIH negativo, VDRL no reactivo, ANA, ENA, DNA, ANCA c y p negativos, factor reumatoideo y complemento dentro de límites normales, perfil tiroideo normal, anticuerpo tiroperoxidasa normal. Se realiza punción lumbar dentro de la cual destaca: glucorraquia 115 mg/dl, proteinorraquia: 0,81 g/L (Valor normal: 0,15 – 0,45 g/L), Glóbulos blancos: 10/mm³, gram sin bacterias, tinta china negativa, ADA 0, VDRL no reactivo, panel PCR meningitis y encefalitis negativo, se solicitó gen XPERT para micobacteria, sin embargo, no se pudo procesar por estar durante fin de semana. Debido al nuevo hallazgo en TC de cerebro, se decide complementar estudio con RM de encéfalo con gadolinio, la cual reveló múltiples lesiones nodulares supra e infratenoriales asociadas a realce en anillo y leptomeningeo (Figura 3), lo cual planteo dentro de los diagnóstico diferenciales una TBC miliar del sistema nervioso central versus metástasis. Se inicia tratamiento empírico con fármacos anti – tuberculosos y corticoides. Se realiza TC de tórax, abdomen y pelvis con contraste que demuestra una neoplasia pulmonar condensante del hemitórax derecho con metástasis pulmonares contralaterales y compromiso ganglionar mediastínico (Figura 4). La paciente evoluciona

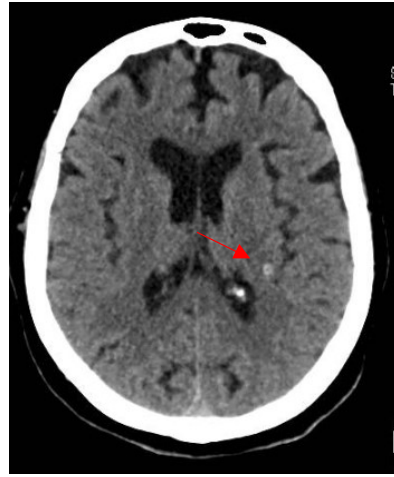
en forma tórpida con mayor compromiso de conciencia, motivo por el cual se decide junto a la familia la limitación del esfuerzo terapéutico, quien fallece durante la hospitalización.

Figura 1.



TC encéfalo: hiperdensidad espontánea en ganglio de la base derecha

Figura 2.



TC encéfalo: hiperdensidad espontánea región subinsular izquierda

Figura 3.

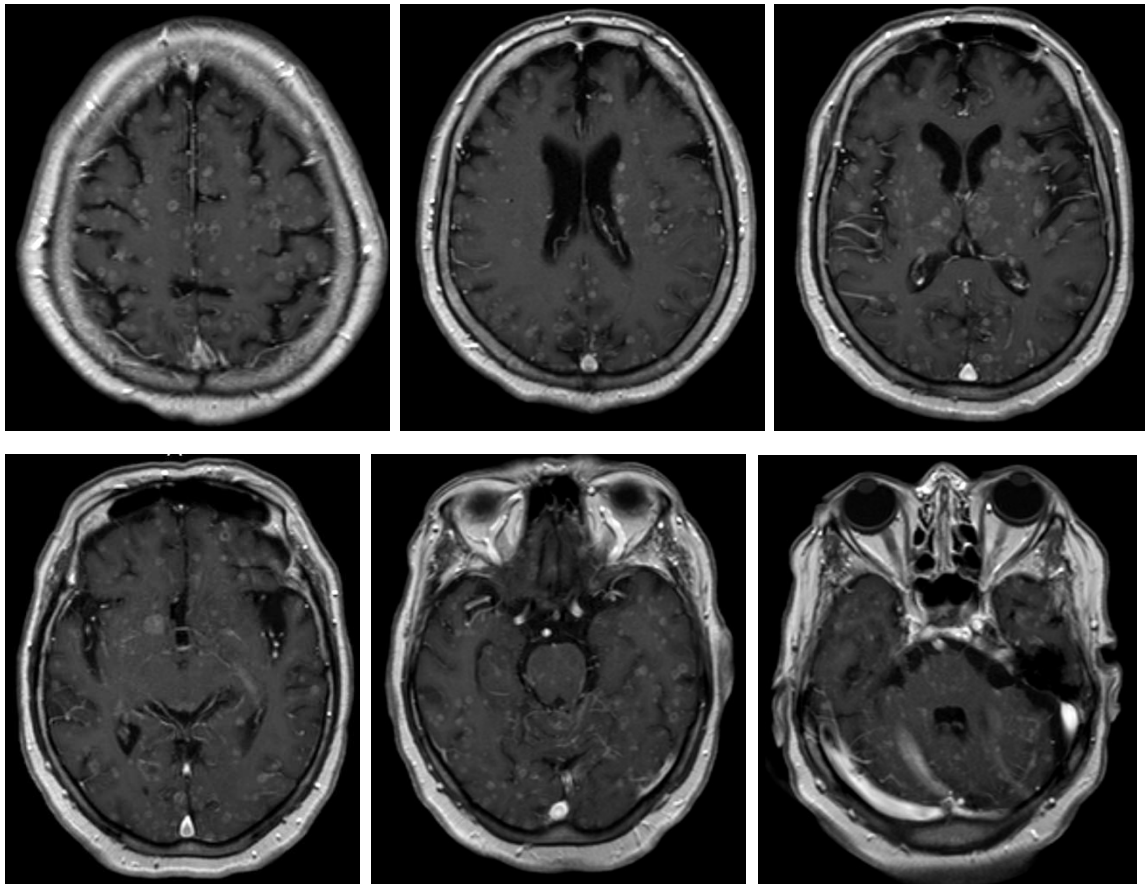


Figura 3.

RM encéfalo con gadolinio: Secuencia T1 con gadolinio en corte axial, donde se aprecia múltiples lesiones nodulares con captación de contraste, supra e infratentoriales, como además realce leptomeningeo mayor en fosa posterior a nivel de cerebelo.

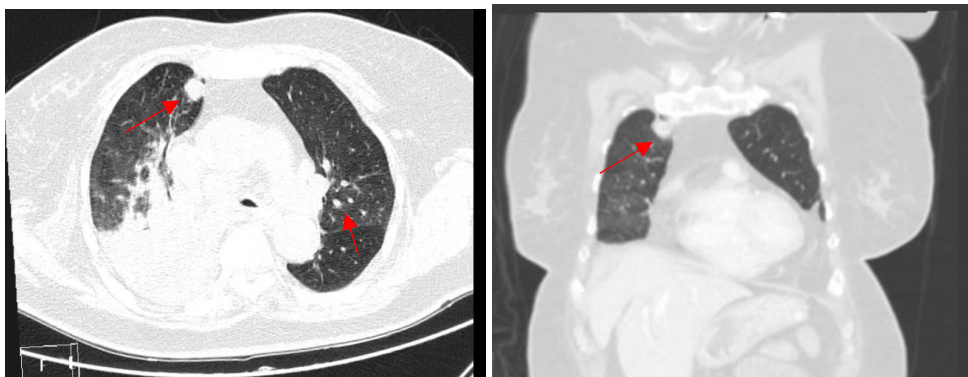


Figura 4.

TC tórax con contraste: Neoplasia pulmonar del hemitórax derecho condensante con metástasis a pulmón controlateral.

Discusión

En contraste con las causas más frecuentes de demencia, que típicamente se desarrollan durante años, las DRP pueden desarrollarse al cabo de meses, semanas e incluso días y ser rápidamente fatales (Geschwind, 2008). Debido a que algunas de estas demencias son reversibles, es prioritario evaluar y diagnosticar rápidamente a estos pacientes.

Nuevos e importantes avances respecto al diagnóstico y tratamiento de las DRP han llevado a clasificaciones y aproximaciones diagnósticas más precisas. Los progresos logrados con las técnicas de la RM han llevado a distinguir la enfermedad de Creutzfeldt – Jakob (ECJ) de otras DRP. Asimismo una explosión de investigaciones referidas a enfermedades cerebrales autoinmunes, causadas por neoplasias y precipitantes desconocidos, han llevado al descubrimiento de anticuerpos asociados a grupo de DRP eminentemente tratables (Geschwind, 2008).

El centro de memoria y envejecimiento de la Universidad de California, San Francisco, destaca por ser centro referencial de DRP. Evaluaron entre agosto de 2001 a septiembre de 2007, 178 casos de DRP o sospecha de enfermedad priónica. Definieron una DRP, como aquella que desarrolla en forma subaguda, en el transcurso de meses a semanas y más infrecuentemente al cabo de algunos días. Se llegó a diagnóstico en el 95,5% de los casos, mientras que en el 4,5% restante los diagnósticos fueron demencia, leucoencefalopatía o encefalopatía de origen indeterminado.

Los resultados arrojaron un 62% de enfermedades priónicas (de las cuales 75% fueron esporádicas, 22% genéticas y 3% adquiridas) y un 38% de patologías no priónicas. De estas últimas, se desglosaron en: causas neurodegenerativas (enfermedad de Alzheimer, demencia por cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal, parálisis supranuclear progresiva y degeneración corticobasal) con un 15%, en segundo lugar las causas autoinmunes

(encefalopatía de Hashimoto, esclerosis múltiple, neurosarcoidosis y las mediadas por anticuerpos) con un 8%, desconocidas con un 5%, infecciosas 2,5%, psiquiátricas 2,5%, tumorales (linfomas primarios del SNC, paraneoplásicos no mediadas por anticuerpos) 2,5%, tóxico – metabólicos (toxicidad con etanol, acidemia metilmalónica, toxicidad por metotrexato) 1,5% y vasculares 1,5% (Geschwind, 2008).

La aproximación diagnóstica usualmente requiere un enfoque sistemático y completo, a través de una historia médica detallada, haciendo énfasis en los primeros síntomas, documentando todos los medicamentos prescritos y los consumidos sin indicación médica, antecedentes familiares relevantes y un examen físico segmentario y neurológico detallado. El uso de la mnemotécnica “VITAMINS” (tabla 1) es una manera útil de revisar las posibles etiologías de las DRP (Peterson, 2012)

Vasculares	Infecciosas	Tóxico - Metabólicas	Autoinmunes	Metástasis - Neoplasias
ACV: Multinfarto, sitio estratégico, angiopatía amiloidea, Vasculitis SNC	Virales: VHS 1, 2, VEB, CMV, VIH, JC, West Nile.	Metales pesados: As, Li, Hg, Bi, Al.	Encefalopatía de Hashimoto	Síndromes Paraneoplásicos
Trombosis de seno venoso	Bacterianas: Mycoplasma, Sífilis, Lyme, Bartonella, Whipple	Deficiencias de vitaminas B1, B3, B12, folato.	Encefalitis límbica (VCKG: LGI-1)	Metástasis SNC
Microangiopatía trombótica por PTT	Fúngicas: criptococosis, aspergillosis.	Toxicidad por etanol, metorexato.	Encefalitis NMDA	Linfoma primario del SNC
Fístulas arteriovenosa durales	Parásitarias: Malaria, Tripanosomiasis africana.	Mielinosis extrapontina	Sarcoidosis	Linfoma intravascular
Policitemia vera				Granulomatosis linfomatoide
Gamapatías monoclonales				Gliomatosis cerebri

Iatrogénico	Neurodegenerativas	Sistémico
ECJ iatrogénica: Neurocirugía, trasplante cornea.	ECJ: esporádica, hereditaria.	Síndrome urémico y alteraciones en electrolitos plasmáticos
	Enfermedad de Alzheimer	Porfiria
	Demencia frontotemporal	Enfermedad de Wilson
	Demencia por cuerpos de Lewy	Degeneración hepaticocerebral adquirida
	Degeneración córtico – basal	Alteraciones tiroideas, paratiroides
	Parálisis supranuclear progresiva	Alteraciones función suprarrenal

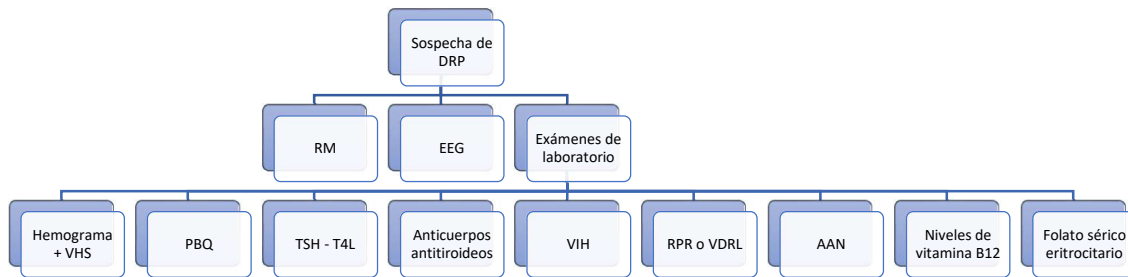
Tabla 1: VITAMINS: Acrónimo para categorizar las DPR. Siglas: ACV: ataque cerebrovascular, SNC: sistema nervioso central, PTT: púrpura trombocitopénico trombótico, VHS: virus herpes simples, VEB: virus Epstein Barr, CMV: citomegalovirus, VIH: virus de la inmunodeficiencia humana, JC: John Cunningham. As: arsénico, Li: litio, Hg: mercurio, Bi: bismuto, Al: aluminio, VCKG: anticuerpos contra canales de potasio voltaje dependiente, LGI-1: leucine-rich glioma inactivated 1, ECJ: enfermedad de Creutzfeldt – Jakob.

Respecto a los test de laboratorio e imágenes es importante ser pragmático y evitar exámenes que sean costosos e innecesarios. En un primer nivel recordar que las cosas comunes son las más frecuentes y en ese sentido los trastornos metabólicos son una causa frecuente de encefalopatía aguda o subaguda en adultos mayores, exámenes de descarte de

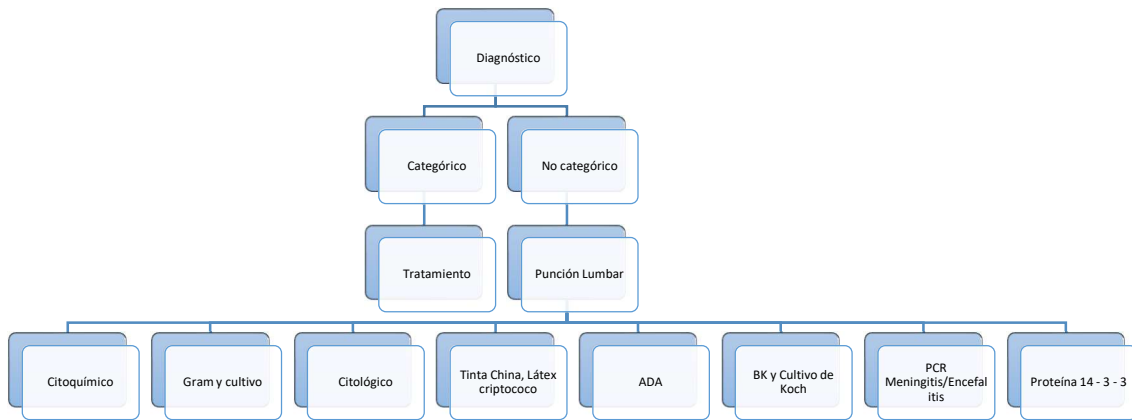
una demencia potencialmente reversible, una RM encéfalo y un EEG. Si este primer eslabón no otorga un diagnóstico, se deberá realizar una punción lumbar para exámenes generales: citoquímico, gram, cultivo, citológico, tinta china, baciloscopía, ADA proteína 14 – 3 – 3 , y si la clínica lo amerita incluir PCR para estudio de meningitis y encefalitis infecciosa o autoinmunes en líquido céfalo – raquídeo. Como tercer eslabón en caso de no encontrar diagnóstico con los exámenes previos, evaluar la necesidad de estudio de causas parenoplásicas, angiografía por sustracción digital en caso de sospecha de vasculitis del SNC o biopsias. (Flujograma 1)

Flujograma 1: test daignósticos sugeridos para DRP

Primer eslabón

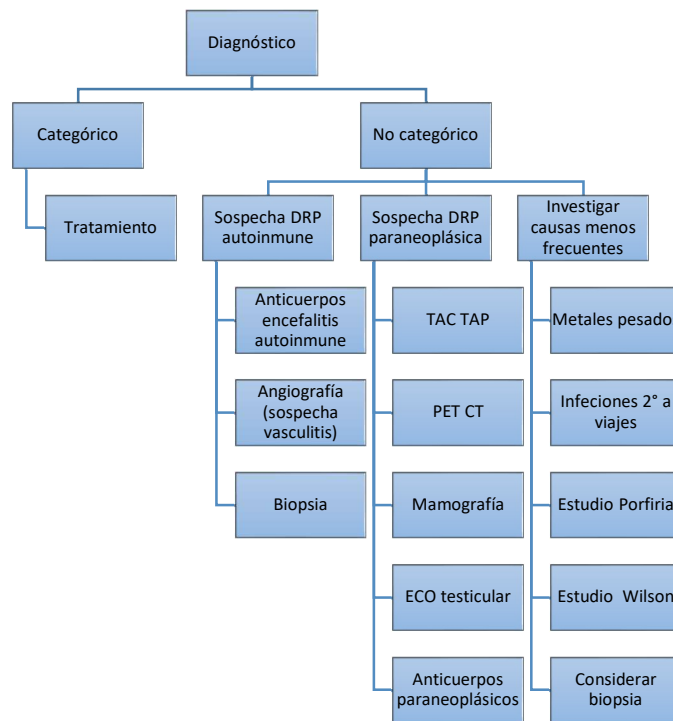


Segundo eslabón



Nota: considerar anticuerpos encefalitis autoinmune en LCR y sangre si la clínica es sugerente.

Tercer eslabón



Flujograma de orientación en test diagnósticos para DRP: Este es un esquema general, pero las decisiones deben ser tomadas caso a caso de acuerdo a criterios clínicos. Siglas: VHS: velocidad de eritrosedimentación, PBQ: perfil bioquímico, RPR: reagin plasmática rápida, VDRL: venereal disease research laboratory, AAN: anticuerpos antinucleares, PCR VHS: reacción en cadena de la polimerasa del virus herpes simple, TAC TAP: Tomografía axial computarizada de tórax, abdomen y pelvis, PET: tomografía por emisión de positrones.

En particular, nuestro caso presentó el desafío diagnóstico clínico y luego imagenológico. En primera instancia la clínica de fluctuaciones del nivel de conciencia durante el mismo día, el parkinsonismo, alucinaciones vívidas y la hipersensibilidad a neurolépticos orientó a un cuadro de enfermedad por cuerpos de Lewy rápidamente progresiva. Posteriormente, con la TC de encéfalo sin contraste evolutiva se abrieron nuevas posibilidades como un ACV en sitio estratégico o una vasculitis de SNC, motivo por el cual se solicitó una RM de encéfalo con gadolinio, la cual mostró múltiples imágenes nodulares supra e infatentoriales que captan contraste, lo cual abrió la posibilidad de una siembra metastásica o una TBC miliar del SNC.

La apariencia radiológica entre una TBC miliar del SNC y una siembra metastásica miliar del SNC puede inclinar a confusiones desde el punto de vista radiológico (Yousang 2018); hay varios reportes de TBC miliar del SNC imitando a un cáncer metastásico (Gerschus, 2014 y Ko KT. 2007).

Las lesiones metastásicas son típicamente subcorticales o cerca de la interfaz entre sustancia gris y blanca y habitualmente se asocian a edema perilesional. En RM se observan lesiones iso - hipointensas en T1 e hiperintensas en T2 y FLAIR. Una de las excepciones es la metástasis de un melanoma la cual puede tener lesiones hiperintensas en T1 debido a la presencia de melanina. (Young 2005), la Difusión (DWI) muestra lesiones hipointensas y el coeficiente aparente de difusión (ADC) alto, la espectroscopía puede mostrar un pico de colina y el N-Acetilaspártato disminuido (Yousang 2018).

En contraste la TBC miliar, puede ocurrir en conjunto con meningitis, sobre todo de la base del cerebro y ventriculitis. Las lesiones miliares habitualmente son pequeñas, entre 1 – 5 mm, y se encuentra tanto supra como infratentoriales. La secuencia de elección es la T1 contrastada donde se aprecian múltiples lesiones redondeas, pequeñas, sólidas o con realce en anillo. Los tuberculomas pueden distinguirse como lesiones hiperintensas en T1, hipointensas en T2, rodeadas de edema perilesional, la DWI es hipointensa y a veces puede mostrar una hiperintensidad en la parte central, a cual corresponde a necrosis, además la espectroscopía puede mostrar un peak de lípidos en las lesiones hipointensas en T2. (Zhao, 2016, Garg 2010).

Conclusión

Este caso nos planteó el desafío de abordaje de una DRP, debido a que los casos son infrecuentes en la práctica clínica y el espectro de diagnósticos diferenciales es amplio. Además, la clínica e imágenes iniciales fueron distractores, necesitando de una RM encéfalo para encausar la posible etiología. El diagnóstico definitivo de una metástasis miliar es en extremo infrecuente para este diagnóstico sindromático y no representa más del 2,5% de todas las causas de DRP en un centro de referencia. Se debe recordar que primero se deben descartar las causas comunes y el uso de la aproximación diagnóstica con la mnemotécnica “VITAMINS” es útil para cubrir la mayoría de etiologías.

Referencias

Geschwind M., Shu H., Haman A., Sejvar J., Miller B. Rapidly Progressive Dementia. *Ann Neurol* 2008; 64: 97 – 108.

Peterson R., Takada L., Geschwind M. Diagnosis and treatment of rapidly progressive dementias. *Neurol Clin Pract.* 2012 Sep; 2(3): 187–200.

Yousang K., Eun – kyung Mo, Yong Bum Park, Mi – Ri Kang, Jong Seok Bae, Yerim Kim. Miliary tuberculosis mimicking brain metastasis from renal cell carcinoma. *J Neurocrit Care* 2018; 11(1): 47 – 53.

Greschus S., Kuchelmeister L., Oeynhausien S., Fischer HP., Urbach H., Cerebral tuberculoma mimicking brain tumor. *Clin Neuroradiol* 2014; 24: 389-93.

Ko KT, Na DJ., Han SH., Jung SS., Moon KM., Kim DJ., et al. Unusual presentation of military tuberculosis. *Tuberc Respir Dis* 2007; 63: 67 – 71.

Young RJ, Sills AK, Brem S, Knopp EA. Neuroimaging of Metastatic Brain Disease. *Neurosurgery* 2005; 57:S4-10-S4-23.

Zhao Y., Bu H., He J-Y. Intracranial military tuberculomas. *QJM* 2016; 109: 65 – 66.

Garg RK., Sinha MK. Multiple ring – enhancing lesions of the brain. *J Postgrad Med* 2010; 56: 307-16.