

Bibliografía

- Kulisevsky J, Luquin MR, Arbelo JM, Burguera JA, Carrillo F, Castro A, et al. Enfermedad de Parkinson avanzada. Características clínicas y tratamiento (parte I). *Neurología*. 2013;28:503–21.
- Postuma RB, Berg D, Stem M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30:1591–9.
- Welter ML, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, Mesnage V, Bonnet AM, Pillon B, et al. Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain*. 2002;125:575–83.
- Merello M, Nouzeilles MI, Arce GP, Leiguarda R. Accuracy of acute levodopa challenge for clinical prediction of sustained long-term levodopa response as a major criterion for idiopathic Parkinson's disease diagnosis. *Mov Disord*. 2002;17:795–8.
- García-Ruiz PJ, Feliz-Feliz C, Ayerbe Gracia J, Arbelo JM, Salvador C, Del Val Fernández J, et al. Deep brain stimulation in parkinsonian patients with dopa intolerance. *Neurocirugía (Astur)*. 2018;29:213–5.

G. Fernández-Pajarín*, A. Sesar, B. Ares-Pensado y A. Castro

Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: gferpaj@gmail.com
(G. Fernández-Pajarín).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.07.004>

Encefalopatía e insuficiencia suprarrenal secundaria a anticuerpos antiácido glutámic decarboxilasa



Encephalopathy and adrenal insufficiency secondary to anti-glutamic acid decarboxylase antibodies

Sr. Editor:

Aunque las encefalopatías inmunomediadas han sido descritas con frecuencia¹, las encefalopatías asociadas con el síndrome poliglandular por anticuerpos antiácido glutámic decarboxilasa (anti-GAD) son mucho más infrecuentes². Se presenta un caso de encefalopatía por anti-GAD e insuficiencia suprarrenal que comenzó con un mutismo acinético y estatus epiléptico no convulsivo.

Mujer de 82 años con antecedentes de hipotiroidismo. Ingresa por torpeza de la marcha de un mes de evolución, hiporexia y pérdida ponderal no cuantificada. En la semana previa al ingreso comenzó con desorientación y bradipsiquia. Se observó hiponatremia de 118 mEq/l, a pesar de la lenta corrección de hiponatremia (123 mEq/l a las 24 h), evolucionó en pocas horas a alucinaciones, mayor confusión y finalmente mutismo acinético severo. Como complicación se observó candidiasis orofaríngea.

Se realizó una TC cerebral y una RMN cerebral con contraste en los que no se observaron alteraciones relevantes. El estudio LCR sin hallazgos. En las sucesivas analíticas sanguíneas de control no se observó mejoría relevante de hiponatremia, con cifras en torno a 125-128 mEq/l a pesar de la restricción hídrica y sueros hipertónicos. La osmolalidad era baja en suero (255 mOsm/kg) y normal en orina (550 mOsm/kg). El estudio mediante TC toraco-abdomino-pélvico y PET/TC, sin hallazgos relevantes. Se

realizó electroencefalograma en el que se observó estatus epiléptico no convulsivo, iniciándose tratamiento con lacosamida y posteriormente valproato intravenoso, con mejoría electroencefalográfica, aunque persistía mutismo acinético. Ante la sospecha de etiología de encefalopatía autoinmune se solicitó estudio inmunológico de anticuerpos relacionados con esta enfermedad y se inició de forma empírica tratamiento con metilprednisolona 1 g/día/intravenoso/durante 5 días, presentando mejoría parcial, con fluctuación de los síntomas, por lo que posteriormente se inició tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas 0,4 g/kg/día/durante 5 días, observándose mejoría significativa. A nivel endocrinológico se estableció el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal, tendencia a hipoglucemias e hiponatremia que mejoraron tras el inicio de hidrocortisona. En este contexto se recibieron resultados de estudio inmunológico observando títulos elevados de anticuerpos anti-GAD de 119 (N < 10). Otros hallazgos fueron déficit B₁₂ 192 ng/l, con presencia de anticuerpos contra células parietales con títulos 1/80. En la gastroscopia se observó la presencia de gastritis atrófica. Tras tratamiento hubo una mejoría clínica y electrofisiológica, con normalización del estudio EEG, persistiendo leve disminución de fluidez del lenguaje, y desorientación. Se administraron otras 2 tandas mensuales de inmunoglobulinas intravenosas, sin observar recidivas tras 6 meses de seguimiento.

La enzima ácido glutámic decarboxilasa se expresa a nivel de los islotes pancreáticos y en el sistema nervioso central³. Una de sus funciones es transformar el glutamato en ácido gamma butírico (GABA). Como neurotransmisor el GABA presenta una función inhibitoria a nivel del sistema nervioso central. Los anticuerpos anti-GAD actúan fundamentalmente contra la isoforma GAD65, implicado directamente en la neurotransmisión, bloqueando la conversión de glutamato a GABA⁴. La formación de anticuerpos anti-GAD se ha relacionado con ataxia cerebelosa, encefalitis límbica, síndrome de la persona rígida, trastornos del movimiento, epilepsia autoinmune y trastornos oculomotores^{5–9}. A nivel endocrinológico la presencia de anti-GAD se ha relacionado con diabetes tipo 1 y síndromes poliglandulares. A día de hoy

no se conocen por completo los mecanismos concretos por los que un solo anticuerpo está involucrado en un espectro tan amplio de síndromes⁴.

En nuestro caso la paciente presentaba una encefalitis autoinmune, estatus epiléptico no convulsivo y trastornos endocrinológicos, compatibles con síndrome poliglandular, presentando como criterios diagnósticos de síndrome poliglandular tipo 1 una candidiasis orofaríngea e insuficiencia suprarrenal, y asociando como otros hallazgos una leve anemia perniciosa⁹. Aunque la relación más evidente de los anticuerpos anti-GAD es con la diabetes mellitus tipo 1, nuestra paciente presentaba episodios de hipoglucemia atribuidos a una insuficiencia suprarrenal. La presencia de anti-GAD se ha documentado en un 41% de los pacientes con síndromes poliendocrinos autoinmunes de tipo 1¹⁰, mientras que solo un 12-18% de estos pacientes presentan diabetes tipo 1, y su presencia no forma parte de los criterios diagnósticos de este síndrome¹¹. La micosis de nuestra paciente también pudo producirse como consecuencia del trastorno sistémico de un mes de evolución que sufrió la paciente previo al ingreso; de considerarse un hallazgo en este contexto, deberíamos clasificar a la paciente con insuficiencia suprarrenal y anemia perniciosa dentro de un síndrome poliglandular tipo 4, en el que se agrupan otros trastornos endocrinológicos autoinmunes que no cumplen criterios de los otros síndromes poliglandulares, habiéndose descrito también casos de este síndrome asociados a anticuerpos anti-GAD⁹.

Dada la importancia de un tratamiento precoz, es importante la sospecha de encefalitis autoinmune. Siguiendo los criterios de Graus et al. el diagnóstico es posible, aunque no existan hallazgos en RMN cerebral ni en LCR; siempre y cuando la paciente presente clínica compatible y crisis epilépticas no explicadas por una epilepsia antigua, una vez excluidas otras causas. El diagnóstico se puede confirmar posteriormente si en el electroencefalograma se observa actividad lentificada o epileptiforme en ambos lóbulos temporales y se observan anticuerpos antineuronales en los estudios analíticos¹².

En ocasiones, la formación de anti-GAD es de origen paraneoplásico^{13,14}. En esta paciente se descartó enfermedad tumoral tras un amplio estudio. Ante la alta sospecha de una posible encefalopatía inmunomediada; compatible clínica y electrofisiológicamente, y una vez excluidas otras causas, se decidió iniciar tratamiento empírico, confirmando posteriormente el diagnóstico con la obtención de títulos elevados de anticuerpos anti-GAD.

Tanto el tratamiento glucocorticoideo como con inmunoglobulinas son de elección en trastornos neurológicos secundarios a anticuerpos anti-GAD³, y en casos de alta sospecha puede ser necesario su administración previa obtención de resultados dada la demora de los mismos.

En conclusión, la asociación de síndromes neurológicos y endocrinológicos heterogéneos nos puede hacer sospechar trastorno autoinmune con relación a los anticuerpos anti-GAD. El diagnóstico y tratamiento precoz con inmunoterapia son determinantes del pronóstico posterior.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este trabajo.

Bibliografía

- McKeon A. Autoimmune Encephalopathies Dementias. *Continuum (Minneapolis)*. 2016;22(Dementia 2):538–58.
- Hsu YT, Duann JR, Lu MK, Sun MC, Tsai CH. Polyglandular autoimmune syndrome type 4 with GAD antibody and dystonia. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012;114:1024–6.
- Nakajima H, Nakamura Y, Inaba Y, Tsutsumi C, Unoda K, Hosokawa T, et al. Neurologic disorders associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies: A comparison of anti-GAD antibody titers and time-dependent changes between neurologic disease and type I diabetes mellitus. *J Neuroimmunol*. 2018;317:84–9.
- Tohid H. Anti-glutamic acid decarboxylase antibody positive neurological syndromes. *Neurosciences (Riyadh)*. 2016;21:215–22.
- Vulliemoz S, Vanini G, Truffert A, Chizzolini C, Seeck M. Epilepsy and cerebellar ataxia associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. *BMJ Case Rep*. 2009;2009, pii: bcr09.2008.0977.
- Schaefer SM, Moeller JJ. Anti-GAD antibody syndrome with concomitant cerebellar ataxia, stiff person syndrome, and limbic encephalitis. *Neurol Clin Pract*. 2015;5:502–4.
- Triplet J, Vijayan S, MacDonald A, Lawn N, McLean-Tooke A, Bynevelt M, et al. Fulminant Anti-GAD antibody encephalitis presenting with status epilepticus requiring aggressive immunosuppression. *J Neuroimmunol*. 2018;323:119–24.
- Dubbioso R, Marcelli V, Manganelli F, Iodice R, Esposito M, Santoro L. Anti-GAD antibody ocular flutter: Expanding the spectrum of autoimmune ocular motor disorders. *J Neurol*. 2013;260:2675–7.
- Hsu YT, Duann JR, Lu MK, Sun MC, Tsai CH. Polyglandular autoimmune syndrome type 4 with GAD antibody and dystonia. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012;114:1024–6.
- Perniola R, Falorni A, Clemente MG, Forini F, Accogli E, Lobreglio G. Organ-specific and non-organ-specific autoantibodies in children and young adults with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED). *Eur J Endocrinol*. 2000;143:497–503.
- Kopczak A, Schumacher AM, Nischwitz S, Kümpfel T, Stalla GK, Auer MK. GAD antibody-associated limbic encephalitis in a young woman with APECED. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2017;2017, pii: 17-0010.
- Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016;15:391–404.
- McHugh JC, Murray B, Renganathan R, Connolly S, Lynch T. GAD antibody positive paraneoplastic stiff person syndrome in a patient with renal cell carcinoma. *Mov Disord*. 2007;22:1343–6.
- Agarwal PA, Ichaporia NR. Glutamic acid decarboxylase antibody-positive paraneoplastic stiff limb syndrome associated with carcinoma of the breast. *Neurol India*. 2010;58:449–51.

J.A. Crespo Burillo*, M. González Sánchez,
C. García Arguedas, F.J. Mora Pueyo
y J.R. Millán

Servicio de Neurología, Hospital de Barbastro, Barbastro,
Huesca, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [josanjose@hotmail.com](mailto:josanjoseli@hotmail.com)
(J.A. Crespo Burillo).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.06.005>

Leucoencefalopatía multifocal progresiva en paciente con lupus eritematoso sistémico: ¿podría ser la linfocitopenia-CD4+ el principal factor de riesgo?



Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with systemic lupus erythematosus: Could CD4+ lymphopenia be the main risk factor?

Sr. Editor:

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) debida a la reactivación de una infección latente por el virus JC. Describimos un nuevo caso en un paciente con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES) en tratamiento con dosis bajas de prednisona.

Se trata de un varón de 83 años, hipertenso y sin otras enfermedades de interés, que a los 81 años inicia seguimiento por Reumatología por cuadro de artritis con diagnóstico de probable LES por presencia concomitante de 3 criterios analíticos (ANA+, linfocitopenia y trombocitopenia). Recibe tratamiento con prednisona, a dosis máximas de 10 mg/día, lográndose un adecuado control de los síntomas articulares, aunque con persistencia de la linfocitopenia.

El paciente acude a urgencias por hemiparesia izquierda, se realiza TAC cerebral que muestra lesión hipodensa frontoparietal derecha (fig. 1A), probablemente isquémica, y se inicia antiagregación. Consulta tras una semana por progresión clínica, objetivándose extinción visual en hemicampo izquierdo y hemiplejía y hemihipoestesia izquierdas. Se repite TAC cerebral (figs. 1B y C) que muestra extensión de la lesión previa.

Se cursa ingreso donde se realiza RM cerebral que muestra lesión frontoparietal derecha hipointensa en T1 e hiperintensa en T2, sin captación de contraste (figs. 1D-F). Se completa estudio con punción lumbar sin hallazgos en citobioquímica urgente. Ante la posibilidad de origen inflamatorio por la cronología y antecedentes del paciente, se inicia tratamiento empírico con metilprednisolona 1 g/día en espera de resultados analíticos.

El paciente presenta empeoramiento clínico con clínica bulbar y bajo nivel de consciencia. Se realiza nueva RM cere-

bral donde se objetiva crecimiento de las lesiones previas con afectación meníngea y captación de contraste por nervios craneales IX y XI derechos (figs. 1G-I). Analíticamente destaca linfocitopenia, con 237/mm³ LT-CD4+ y cociente CD4/CD8 aumentado. Se obtiene negatividad de bandas oligoclonales, y positividad para virus JC en líquido cefalorraquídeo, lo que permite el diagnóstico de LMP. En vista de la edad del paciente y la situación clínica, se desestima tratamiento activo y el paciente fallece 6 semanas después del inicio de la sintomatología.

La seroprevalencia del virus JC es del 65% en mayores de 17 años y aún más alta en mayores de 70 años¹. La reactivación del virus en forma de LMP ha aumentado en las últimas décadas debido tanto al aumento de prevalencia del VIH como al mayor empleo de fármacos inmunosupresores. Sin embargo, también se ha descrito en pacientes con mínima inmunosupresión² o incluso inmunocompetentes³. En particular, se ha descrito un aumento del riesgo de LMP en pacientes con LES, mayor que en otras enfermedades reumatológicas^{4,5}. Hasta en el 40% de los casos aparece en pacientes con mínima inmunosupresión iatrogénica^{2,6} sin otros factores de riesgo para el desarrollo de LMP⁵.

Esto plantea la posibilidad de que el propio LES aumente el riesgo de desarrollar LMP, por mecanismos no del todo conocidos. El llamativo aumento de LMP durante la epidemia de sida, y la presencia de LMP en pacientes con linfocitopenia idiopática CD4+, resalta la posible importancia de estos linfocitos en el control de la infección por el virus JC⁷. La linfocitopenia CD4+ en ambos casos hace referencia a los hallazgos en sangre periférica, sin que se encuentre bien documentado, al igual que tampoco se dispone de este dato en nuestro paciente, si la distribución linfocitaria en líquido cefalorraquídeo en estos pacientes es también diferente.

Recientemente se ha propuesto que existen dos formas de linfocitopenia en el LES: una más frecuente asociada a la actividad del LES que podría mejorar con tratamiento inmunosupresor, y otra más mantenida no relacionada con la actividad de la enfermedad y con mayor riesgo de infecciones por comportarse como una inmunodeficiencia⁸. Puesto que existe escasa información sobre el estado inmunológico de los pacientes que presentan LMP y su historial terapéutico⁶, podría ser interesante analizar si la linfocitopenia T-CD4+ mantenida o su relación con algún fármaco concreto⁹ aumenta el riesgo de esta infección. Esto podría permitir establecer unos algoritmos de actuación⁸, tal y como se realiza en la esclerosis múltiple¹⁰.

A pesar de todo, la LMP es infrecuente en el LES, con una prevalencia de 4/100.000 pacientes (0,44% de todos los