

CRISIS DISTÓNICAS FACIOBRAQUIALES. DIAGNÓSTICO SEMIOLÓGICO EN LA ENCEFALITIS LÍMBICA

KARINA A. GONZÁLEZ OTÁRULA, GABRIELA UGARNES, MARCOS FERNÁNDEZ SUÁREZ, CARLOS D'GIANO

Centro Integral de Epilepsia, Departamento de Neurología, Instituto de Investigaciones Neurológicas Raúl Carrea (FLENI), Buenos Aires, Argentina

Resumen La encefalitis límbica (EL) asociada a los anticuerpos contra el complejo de canales de potasio voltaje dependiente (Ac. anti-CKVD) suele manifestarse inicialmente con crisis distónicas facio-braquiales (CDFB). Se analizaron retrospectivamente dos casos clínicos que ingresaron a la unidad de video-electroencefalograma entre 2006 y 2014. Ambos eran hombres, de 66 y 76 años respectivamente. Presentaron movimientos en flexión braquiales con postura distónica de la mano asociados a clonías faciales ipsilaterales, de breve duración, pluricotidianos, uni o bilaterales. Se constató hiponatremia grave y ambos evolucionaron con deterioro cognitivo. Recibieron tratamiento inmunosupresor con mejoría de las crisis y en menor medida del cuadro cognitivo. Ambos tuvieron confirmación serológica de los Ac. anti-CKVD. Las CDFB suelen ser la primera manifestación de la EL asociada a anti CKVD, siendo refractarias al tratamiento anticonvulsivante. La importancia de su reconocimiento impacta en un diagnóstico precoz y en un rápido inicio del tratamiento inmunosupresor, lo que mejora las crisis y puede determinar la magnitud de la secuela cognitiva.

Palabras clave: crisis epilépticas, canales de potasio voltaje dependientes, anticuerpos, encefalitis límbica autoinmune

Abstract *Faciobrachial dystonic seizures. Semiologic diagnosis in limbic encephalitis.* Limbic encephalitis (LE) associated with positive potassium channel complex antibodies often manifests with faciobrachial dystonic seizures (FBDS). We retrospectively analyze two cases, admitted to our video-EEG unit between 2006 and 2014. Both patients were males, aged 66 and 76 years respectively, presenting with brief, but very frequent uni/bilateral dystonic brachial movements, hand posturing and ipsilateral facial grimacing. Severe hyponatremia was found in both patients who went on to develop cognitive impairment. Immunosuppressive therapy improved both seizures and cognitive dysfunction. Serology testing confirmed anti VGKC antibody presence. FBDS are often the first manifestation of LE associated to positive anti VGKC antibodies, and are refractory to treatment with antiepileptic drugs. Early diagnosis and treatment of FBDS with immunosuppressive therapy is important, not only because of seizure suppression, but also because it may help limit the extent of the cognitive damage.

Key words: seizures, voltage-gated potassium channel, antibodies, autoimmune limbic encephalitis

Las encefalitis límbicas son un grupo de desórdenes primariamente autoinmunes o paraneoplásicos, caracterizados por crisis epilépticas, deterioro cognitivo rápidamente evolutivo y cambios en la personalidad. Por lo general los anticuerpos contra antígenos intracelulares (Anti-Hu, Ma2, CV2, anti-fifisina, GAD) suelen estar asociados a neoplasias subyacentes, mientras que los anticuerpos contra antígenos de superficie de membrana (Anti-CKVD, NMDA, GABA, glicina) están menos relacionados a neoplasias malignas, son de mejor pronóstico y podrían estar en relación a una enfermedad autoinmune *per se*¹.

Las crisis distónicas facio-braquiales (CDFB) pueden ser una manifestación inicial en pacientes que desarro-

llarán encefalitis límbica (EL) asociada a anticuerpos dirigidos contra la subunidad LGi1 (*Leucine-rich Glioma inactivated 1*) del complejo de canal de potasio².

Los anticuerpos contra el complejo de canal de potasio voltaje dependiente (Ac. anti-CKVD) han sido descriptos en un amplio espectro de entidades, incluyendo a la neuromiotonía/hiperexcitabilidad del nervio periférico, el síndrome de Morvan, la encefalitis límbica y la epilepsia inmunomediada³. Estos anticuerpos están dirigidos contra las proteínas de superficie del complejo CKVD, que comprenden a la proteína LGi1, la proteína CASPR2 (*contactin-associated protein-2*) y la proteína contactina 2. El reconocimiento de estas proteínas ha mejorado la comprensión de la variedad fenotípica relacionada con estos anticuerpos. El antígeno LGi1 se ha asociado con la encefalitis límbica y en particular con las CDFB, el antígeno CASPR2 con los síndromes de hiperexcitabilidad nerviosa y el síndrome de Morvan, mientras que no se

Recibido: 11-VI-2015

Aceptado: 11-VIII-2015

Dirección postal: Karina A. González Otárula, FLENI, Montañeses 2325, 1428 Buenos Aires, Argentina

e-mail: kgonzalezotarula@gmail.com

ha identificado un síndrome específico relacionado a la contactina 2³.

Se incluyeron dos casos con CDFB y confirmación serológica de Ac.anti-CKVD, internados para video-EEG en FLENI desde enero 2006 a junio 2014.

Caso clínico 1

Hombre de 76 años, es admitido en la unidad de video-EEG en enero de 2006 por presentar episodios paroxísticos de 6 meses de evolución, que a veces le ocasionaban caídas. Al ingreso estaba medicado con topiramato 25 mg/día. Previamente había recibido fenitoína, ácido valproico y oxcarbacepina, sin respuesta. Presentaba un examen físico normal, resonancia magnética (RM) de encéfalo normal y sodio sérico de 120 mEq/l. En 24 h de monitoreo se registraron numerosos episodios, manifestados por flexión súbita del miembro superior derecho con postura distónica en flexión de la mano, asociado a desviación tónica de la comisura labial ipsilateral, seguido de breves sacudidas clónicas distales del miembro superior derecho, a veces comprometiendo el miembro inferior ipsilateral. De breve duración (2-3 segundos), no comprometían la conciencia y se presentaban en forma alternante en hemisferio derecho e izquierdo (Fig. 1). En el EEG interictal se observó una actividad theta continua generalizada y actividad delta rítmica intermitente generalizada. En EEG ictal no se observaron cambios.

Al mes del egreso sanatorial evolucionó con deterioro cognitivo, con déficit de la memoria diferida y un trastorno ejecutivo-atencional subcortical, se repitió la RM de encéfalo que evidenció una imagen hiperintensa en las secuencias de difusión (DWI), FLAIR y T2 temporal mesial derecha. Con sospecha de encefalitis límbica se solicitaron los Ac.antiCKVD en suero, resultando positivos (907 pmol/l, medido por radioinmunoprecipitación). Inició tratamiento con solumedrol 1 g/día endovenoso (EV) durante tres días y luego continuó con metilprednisona oral. Presentó mejoría de las crisis, permaneciendo con trastornos cognitivos a los 7 meses de seguimiento.

Caso clínico 2

Hombre de 66 años que ingresó a la unidad de video-EEG en octubre de 2006 con diagnóstico de encefalitis límbica de 2 me-

ses de evolución, manifestándose desde el inicio con deterioro cognitivo (compromiso de la memoria inmediata y trastornos conductuales) y episodios paroxísticos facio-braquiales. Había sido medicado con fenitoína, fenobarbital, ácido valproico y levetiracetam sin respuesta. En la RM de encéfalo se evidenció una hiperintensidad en las secuencias T2 y FLAIR a nivel temporal mesial bilateral a predominio derecho. Presentaba al ingreso una marcada hiponatremia (115 meq/L) y Ac.antiCKVD positivos (1 200 pmol/l, medido por radioinmunoprecipitación). Recibió tratamiento con solumedrol 5g EV (1 g/día por 5 días) y gammaglobulina 180 g (36 g/día por 5 días) con leve mejoría en la frecuencia de las crisis y del trastorno cognitivo.

Durante su internación en video-EEG se observaron múltiples eventos caracterizados por flexión súbita del miembro superior izquierdo, asociado a desviación tónica de la comisura labial ipsilateral, de 2-3 segundos de duración, sin trastorno de la conciencia. Se presentaron en forma alternante en hemisferio izquierdo y menos frecuente en el derecho (Fig. 2). En el EEG interictal se observó enlentecimiento del ritmo posterior dominante y actividad theta intermitente temporal derecha, en el EEG ictal se observó una actividad rápida bifrontal y atenuación de voltaje.

En el seguimiento al mes, al suspender el tratamiento inmunosupresor reaparecieron los síntomas, por lo que se realizó un ciclo de ciclofosfamida (1 g EV), con escasa respuesta. A los 3 meses se realizó plasmaféresis, y a los 6 meses de seguimiento persistía un marcado deterioro cognitivo.

Discusión

La característica clínica que queremos remarcar es la semiología de las crisis distónicas faciobraquiales. Se caracterizan por movimientos paroxísticos breves, con flexión del miembro superior y postura distónica de la mano, asociados a clonías faciales homolaterales; a veces comprometen el miembro inferior ipsilateral y pueden ocasionar caídas. Son de breve duración y pluricotidianas. Pueden ser uni o bilaterales independientes. Suelen ser refractarias al tratamiento antiepiléptico y con frecuencia no se acompañan de cambios en el EEG ictal.



Fig. 1.— Caso 1: A) Flexión del miembro superior izquierdo con postura distónica de la mano; asociado presenta una desviación tónica de la comisura labial ipsilateral. B) Crisis distónica facioabraquial del lado derecho

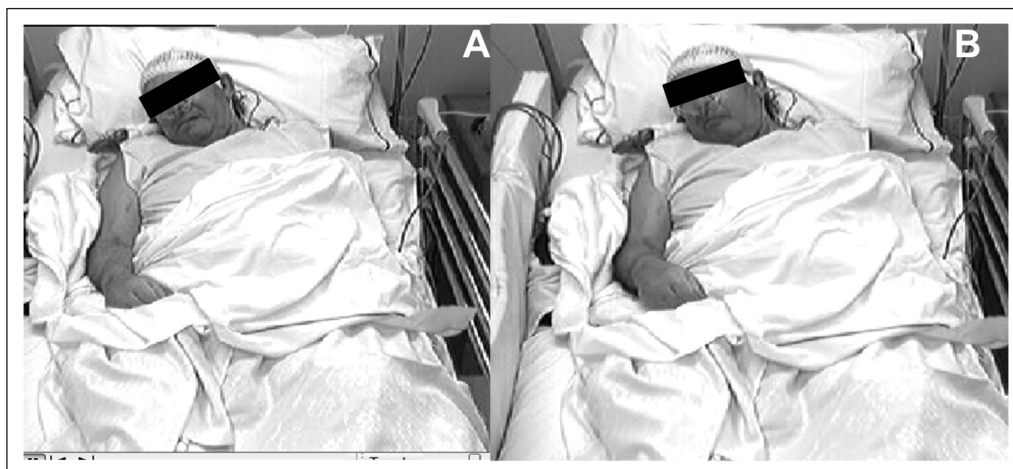


Fig. 2.— Caso 2: A) Sutil desviación tónica de la comisura labial izquierda. B) Se evidencia una desviación de la comisura labial derecha con leve elevación del miembro superior ipsilateral

El cambio ictal en el EEG se ve en aquellos casos con crisis más prolongadas, por lo que la normalidad del mismo no descarta el diagnóstico⁴. El deterioro cognitivo de rápida evolución es un síntoma distintivo de la EL por Ac.antiCKVD. Ha sido descrito que el deterioro global de la memoria es la característica predominante¹.

En el primer caso clínico que describimos, cabe preguntarse el papel del topiramato en el deterioro cognitivo observado en este enfermo. El topiramato es una droga antiepiléptica de amplio espectro que ha sido asociada a trastornos cognitivos reversibles, tanto en epilépticos como en voluntarios sanos. A nuestro entender, dicha medicación no tuvo efecto en el cuadro clínico descrito por la pequeña dosis empleada (25 mg/día) y el trastorno cognitivo asociado al topiramato es dosis dependiente, siendo evidente a partir de los 192 mg/día⁵.

En los dos pacientes también se constató hiponatremia grave, lo cual es una característica llamativa de este cuadro. La mayoría de las veces es debida a un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. La mejoría de la hiponatremia con la inmunoterapia apoya un mecanismo etiológico mediado por anticuerpos, con el probable antígeno diana en el hipotálamo o en los canales de potasio del epitelio tubular renal, generando una sensibilización a la hormona antidiurética⁶.

La EL asociada a Ac. anti-CKVD es una condición que responde al tratamiento con inmunoterapia y no suele estar relacionada a tumores¹. Es muy probable que títulos altos > 400 pmol/l (utilizando la técnica de radioinmunoprecipitación) sean clínicamente relevantes, y estén asociados a encefalitis límbica, mientras que títulos positivos bajos > 100 pmol/l pero menores de 400 pmol/l, están más relacionados con los síndromes de hiperexcitabilidad de los nervios periféricos y pueden verse en enfermedades neurodegenerativas, presentaciones atípicas o diagnósticos inciertos⁷.

En conclusión, las CDFB suelen ser la primera manifestación de la EL asociada a anticuerpos contra el complejo

de CKVD. En la actualidad se recomienda tratamiento inmunosupresor potente (especialmente con esteroides EV a altas dosis) en estos casos. El tiempo transcurrido hasta el inicio del tratamiento (<5 meses) puede determinar la magnitud de la secuela cognitiva⁸; por dicho motivo es de vital importancia que el neurólogo generalista, y especialmente el epileptólogo, reconozca esta entidad.

Conflicto de intereses: ninguno para declarar.

Bibliografía

1. Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004; 127: 701-12.
2. Irani SR, Michell AW, Lang B, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2011; 69: 892-900.
3. Irani SR, Alexander S, Waters P, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain* 2010; 133: 2734-48
4. Irani SR, Stagg CJ, Schott JM, et al. Faciobrachial dystonic seizures: the influence of immunotherapy on seizure control and prevention of cognitive impairment in a broadening phenotype. *Brain* 2013; 136: 3151-62.
5. Loring DW, Williamson DJ, Meador KJ, Wiegand F, Huihan J. Topiramate dose effects on cognition: a randomized double-blind study. *Neurology* 2011; 76: 131-7.
6. Ances BM, Vitaliani R, Taylor RA, et al. Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates. *Brain* 2005; 128: 1764-77.
7. Huda S, Wong SH, Pettingill P, O'Connell D, Vincent A, Steiger M. An 11-year retrospective experience of antibodies against the voltage-gated potassium channel (VGKC) complex from a tertiary neurological centre. *J Neurol* 2015; 262: 418-24.
8. Reid JM, Foley P, Willison HJ. Voltage-gated potassium channel-associated limbic encephalitis in the West of Scotland: case reports and literature review. *Scott Med J* 2009; 54: 27-31.