



Revista Chilena de Neuropsiquiatría

ISSN: 0034-7388

directorio@sonepsyn.cl

Sociedad de Neurología, Psiquiatría y

Neurocirugía de Chile

Chile

Oporto S., Sabrina; Elso T., María José; Reyes R., Pablo; Contreras N., Paula; Cartier R., Luis
Leucoencefalopatía hipóxico-isquémica retardada: Caso clínico y revisión de la literatura
Revista Chilena de Neuropsiquiatría, vol. 47, núm. 1, marzo, 2009, pp. 43-49

Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía de Chile
Santiago, Chile

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=331527715006>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Leucoencefalopatía hipóxico-isquémica retardada: Caso clínico y revisión de la literatura

Hypoxic-ischemic delayed leukoencephalopathy: Case report and review of the literature

Sabrina Oporto S.¹, María José Elso T.², Pablo Reyes R.¹, Paula Contreras N.² y Luis Cartier R.³

Delayed Hypoxic-ischemic Leukoencephalopathy described in 1976 by Ginsberg is a brain white matter demyelinization phenomenon that occurred days or weeks after a hypoxic-ischemic injury followed by a complete recovery of the episode. The pathogenesis process remains unknown. We describe a 48 year old woman with cervico-uterine cancer in palliative treatment with opiods. She enters the emergency room with a respiratory depression, a prolonged hypotension and confusion, that it was recovered. At admission exhibits a recurrent pneumonia. Two weeks later, in conditions of discharge, initiates with agitation in context with rapidly progressive decline cognition, with concordant lesions of leucoencephalopathy defined in the Magnetic Resonance (MR) study. The metabolic profile, the cerebrospinal fluid and the electroencephalogram allowed dismissing other etiologic hypothesis. In front to the suspicious of Grinsberg syndrome, she had normal levels of Arylsulfatase. This acute post-hypoxic demyelinization process has been pathogenic interpreted as an arylsulfatase deficiency. Although numerous cases develop with normal arylsulfatase and the experimental studies of hypoxia, has support the hypothesis of a central hypoxic axonopathy, due to failing in axonal transport as the base of the demyelinization phenomenal.

Key words: Leucoencephalopathy, Ginsberg syndrome, central axonopathy.

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2009; 47 (1): 43-49

Introducción

La encefalopatía hipóxico-isquémica retardada (EIHR) se presenta como una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central (SNC). Aparece como consecuencia de la hipoxia,

después de un intervalo libre de síntomas y una vez lograda la recuperación funcional. Suele tener una latencia de días y se presenta con cambios en el nivel de conciencia con apatía o agitación, asociada a trastornos extrapiramidales, compromiso pseudobulbar y deterioro cognitivo

Recibido: 3 de marzo de 2009

Aceptado: 28 de marzo de 2009

¹ Servicio de Neurología Hospital Salvador.

² Neurología. Becado de Neurología, Departamento de Ciencias Neurológicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Hospital Salvador, Santiago, Chile.

³ Departamento de Ciencias Neurológicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Hospital Salvador.

de rápida instalación. El evento hipóxico puede cursar con niveles de oxígeno menores de 40 mmHg¹.

En 1926 Grinker describió una leucoencefalopatía originada por la intoxicación con monóxido de carbono (CO). Definió un síndrome bifásico: intoxicación, recuperación y encefalopatía desmielinizante, capaz de llevar a la demencia. Por su parte, Ginsberg en 1976, estableció que además del CO, la hipoxia hipovolémica también llevaba a una leucoencefalopatía y demencia con un síndrome en dos tiempos². Estos síndromes se han visto vinculados a intoxicaciones por heroína y benzodiacepinas que habitualmente evolucionan con hipotensiones prolongadas³.

De acuerdo a Choi, la incidencia de la leucoencefalopatía por intoxicaciones con monóxido de carbono es del 0,06% al 2,8%. Siendo mucho menos frecuente en las hipoxias hipovolémicas o asfixias⁴. Se ha reportado una recuperación completa en el transcurso de un año en hasta el 75% del total de las intoxicaciones por CO. Sin embargo, Shillito y colaboradores sólo observaron la recuperación del 50% de sus casos, después de dos años². Las series con leucoencefalopatía por hipovolemia han mostrado peor pronóstico⁵.

Custodio y colaboradores, basados en observaciones circunstanciales, resumen los intentos terapéuticos de esta patología sin tratamiento específico. Se ha intentado el uso de corticoides, vasodilatadores, antiagregantes, e hipotermia, que no parecen haber hecho variar el curso de la enfermedad².

La patogenia de la leucoencefalopatía hipóxico-hipovolémica no está completamente establecida. Sin embargo, Weinberger y cols, dada la baja frecuencia de la enfermedad, pensaron en enfermedades desmielinizantes familiares y postularon un déficit parcial de arilsulfatasa (ARA) encontrando que esta enzima estaba disminuida en las etapas de recuperación de la hipoxia⁶. En la misma línea Gottfried y colaboradores, en un caso con disminución de arilsulfatasa, observaron aumento de lactato y colina en la espectroscopia, interpretando esta condición como una altera-

ción del metabolismo lipídico y de la mielina⁷. Barker y colaboradores, describieron dos casos de encefalopatía post-hipóxica y sólo uno estaba asociado a la pseudo deficiencia de ARA, lo que los llevó a sugerir la necesaria presencia de otros factores involucrados⁹. Posteriormente, Heckmann y cols, postularon que el origen del fenómeno se relacionaría con la diferencia entre la rica red vascular cortical y la menos abundante de la sustancia blanca, susceptibles a hipotensiones prolongadas¹⁰.

Se presenta un caso de hipoxia-hipovolémica estudiado en el Servicio de Neurología del Hospital del Salvador y el Departamento de Ciencias Neurológicas y se postula una nueva hipótesis patogénica.

Caso Clínico

Mujer de 48 años portadora de un cáncer cervicouterino en tratamiento paliativo con opiáceos, que ingresa al Servicio de Urgencia con depresión respiratoria e hipotensión sistémica. Al ingreso tenía una presión arterial de 35/25 mmHg y 116 de pulso, estaba cianótica, saturando 80% con FIO₂ al 100%, durante aproximadamente una hora. Fue intubada y tratada con Naloxona. Recuperó la vigilancia a los 45 minutos con apertura palpebral a los estímulos verbales, aunque no emitía lenguaje (por tubo orotraqueal), obedecía órdenes simples, y no presentaba déficits neurológicos focales. En 24 horas sólo quedaba desorientación témporo-espacial. Recibió vancomicina por 14 días debido a neumonía aspirativa. Al decimosexto día, momento del alta, se desarrolló agitación psicomotora y compromiso de conciencia. En 48 hrs al examen neurológico estaba despierta, dirigía la mirada, aunque no emitía lenguaje. No se observaron déficit de pares craneanos, ni paresias, reflejos osteotendíneos (ROT) simétricos y Babinski bilateral. Frente al deterioro neurológico se realizó una punción lumbar con líquido cefalorraquídeo (LCR) normal, proteínas 0,29 mg/dl, glucosa 0,57 g/dl y 7 células. Gram, cultivos, tinta china y PCR para

TBC fueron negativos. Hemograma, pruebas hepáticas, electrolitos y pruebas de función renal fueron normales. La resonancia magnética (RM) de cerebro mostró una desmielinización difusa, homogénea, sin compromiso cortical ni de los ganglios basales (Figuras 1 y 2). Frente a la leucoencefalopatía post-hipóxica se estudió Arilsulfatasa A, que estaba normal. Los electroencefalogramas repetidos mantuvieron una actividad delta generalizada. Un mes después, estaba despierta al examen neurológico, aunque no fijaba la mirada, sin lenguaje, movía sus extremidades y tenía Babinski bilateral. Luego fue disminuyendo la vigilancia, quedando en sopor, con movimientos involuntarios de masticación, hipotonía generalizada, estado que mantuvo hasta el momento del alta. Permaneció en su hogar, en estado vegetativo, sólo emitía ocasionales vocalizaciones, presentaba llantos inmotivados. Falleció un año y medio después del alta (Tabla 1).

Discusión

En la encefalopatía hipóxico-isquémica retardada, y en la intoxicación por CO, se encuentra daño de la sustancia blanca del centro oval, con preservación de las fibras en U subcorticales, así como de las fibras comisurales que forman el cuerpo calloso^{2,11}. Este compromiso específico y diferido de la sustancia blanca, se ha intentado explicar por un déficit relativo de ARA, que es una enzima lisosomal responsable de la hidrólisis de los lípidos de membrana, esencial para su homeostasis y que participa como cofactor de la ATPasa sodio-potasio⁷. El déficit genético de ARA es causa de la adrenoleucodistrofia metacromática, hecho que dio origen a la hipótesis del déficit de ARA en la leucoencefalopatía causada por hipoxia. Sin embargo, varios de los casos publicados de leucoencefalopatía post hipoxia cursan con ARA normal⁷⁻⁹.

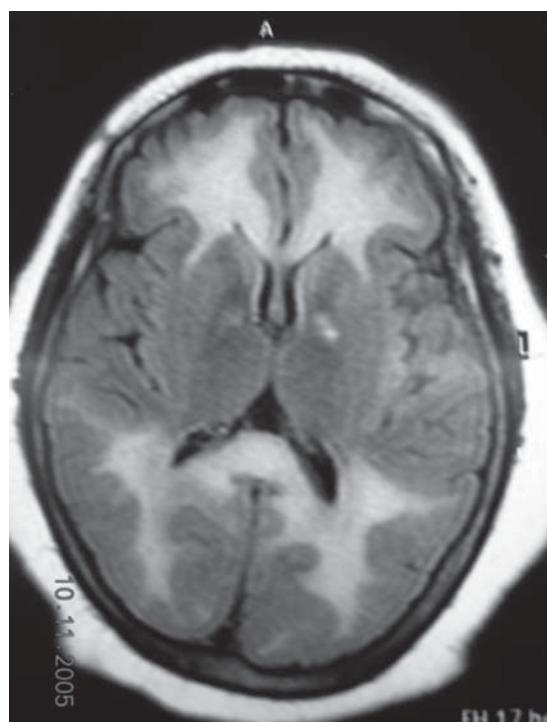
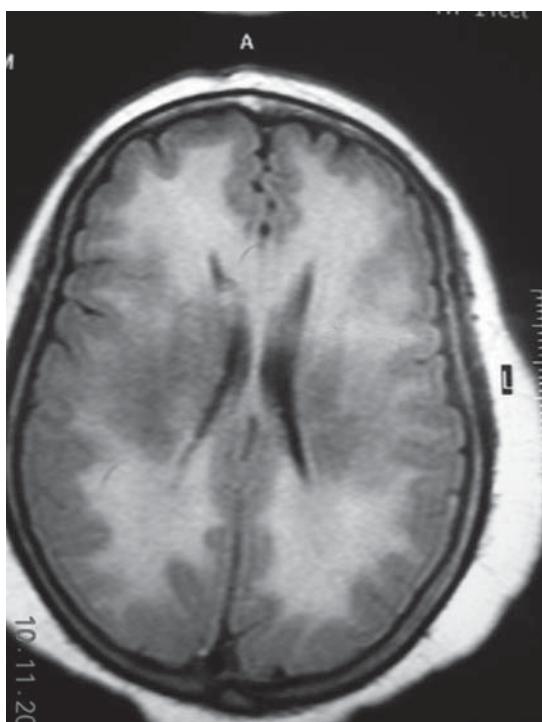


Figura 1. Imagen axial T1 (A). Se observa desmielinización difusa del centro oval y del cuerpo calloso, trigono y cápsula interna. (B) Nótese la preservación de los núcleos basales, de la corteza cerebral y de las fibras en U subcorticales.

Tabla 1. Descripción de curso clínico y exámenes

D0: Depresión respiratoria, cianosis, Hipotensión sistémica PA 35/25 mmHg frecuencia cardíaca 116 x min TOT, Naloxona. Sin focalidad neurológica	D19-EEG: Severamente anormal, por lentitud delta rítmica 1 cps difusa, máxima en anterior
D1: Desorientación tiempo espacial	D26- EEG: Actividad en vigilia muy severamente anormal por lentitud delta difusa, sin cambios espontáneos ni en respuesta a la fotoestimulación
D3: Neumonía aspirativa, vancomicina por 14 días	D43- EEG: Registro Standard anormal, por la presencia de sostenida lentitud delta amplia, difusa, simétrica, continua, oscilando la frecuencia entre 2 y 3 cps y amplitud promedio de 80 uv. No se observa anormalidades focales lentas. No se registran cambios epileptiformes
D16: Agitación psicomotora sin focalización	D18- TAC cerebral: Sin lesiones
D 18: Vigil, no emite lenguaje	D 44- RM cerebral: Leucoencefalopatía difusa muy homogénea sin afectación de corteza ni ganglios basales
D 20: Vigil, no dirige mirada, no emite lenguaje. Babinski bilateral	
D 25: Sin apertura ocular espontánea. Localiza al dolor	
D 33: Movimientos espontáneos bucolingüales, al dolor decortica a izquierda, hipotonía generalizada	
D 36: Sopor profundo sin focalización	
D 48: Vigil. No fija mirada. Moviliza extremidades. Hipotonía generalizada	

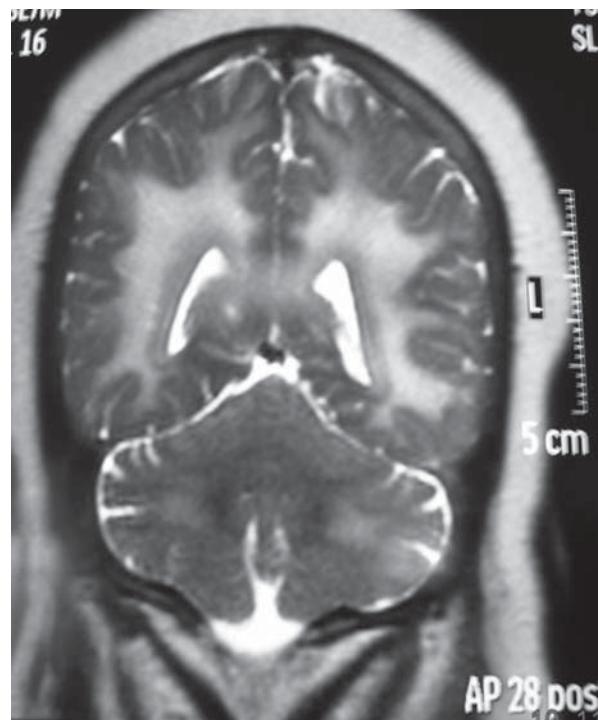
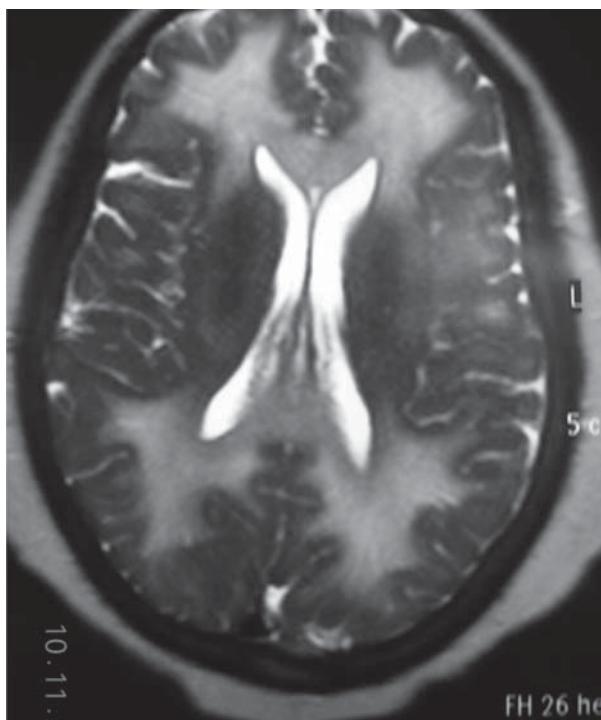


Figura 2. (A) Imagen axial T2 que muestra compromiso de sustancia blanca de centro oval con preservación de núcleos de la base. (B) Imagen coronal T2 que pone de manifiesto alteración de la sustancia blanca del centro oval, con atenuación en las áreas periventriculares. Con compromiso de la sustancia blanca cerebelosa con preservación de la corteza y núcleo dentado.

Por ello Heckmann y cols, postularon un mecanismo patogénico no relacionado con la arilsulfatasa. Sugirieron que la “isquemia hipóxica aguda incompleta”, llevaría especialmente a la destrucción de la mielina. Según ellos la perfusión reducida sería suficiente para mantener un metabolismo residual intacto de la sustancia gris, debido a su mejor irrigación. En contraste, la sustancia blanca irrigada por arteriolas lineales, separadas ampliamente entre si y con una red anastomótica insuficiente, tendrían mayor vulnerabilidad a la hipoxia isquémica incompleta¹⁰.

También se ha postulado que los oligodendrocitos serían particularmente sensibles a la hipoxia isquémica¹². Desde este punto de vista, Pantoni y colaboradores, estudiaron ratas a las que se les obstruyó la arteria cerebral media, entre 0,5 y 24 horas. Encontraron que luego de 30 minutos, los oligodendrocitos mostraban alteraciones que precedían en varias horas al desarrollo del infarto. Concluyendo que la sustancia blanca es altamente vulnerable a un daño isquémico focal¹³. En recién nacidos prematuros, se han observado lesiones de la sustancia blanca periventricular. Este daño se ha atribuido a una susceptibilidad de los oligodendrocitos inmaduros a la hipoxia¹⁴. El efecto de la hipoxia en los recién nacidos se ha estudiado en ratas de 5 días de vida, ocluyendo parcialmente las carótidas para producir una disminución del 25% del flujo sanguíneo cerebral. Este experimento demostró una alteración inmediata en el 91% de la sustancia blanca cerebral y la notable presencia de depósitos de proteína precursora del amiloide (APP). En ratas adultas, el efecto de la hipotensión en similares condiciones, también produjo daño en la sustancia blanca, pero a diferencia de las ratas jóvenes, en ellas se observó una latencia de varios días entre el insulto y la sintomatología que acompañó al daño¹⁵. La presencia

de depósitos de APP encontrados en la sustancia blanca cerebral, demostraría la detención del flujo axoplásmico y fallas en el transporte rápido. Los depósitos de APP en la sustancia blanca, siempre expresan una alteración del transporte axonal anterógrado¹⁶. Por ello resulta evidente que la hipoxia isquémica parcial altera el transporte axónico¹⁷, como parece demostrarse en ratas con hipoxia total y en áreas de penumbra lejanas al infarto, donde aparecen depósitos de APP proporcionales^{15,17,18}.

Nuestro caso y probablemente en otros, como los descritos por Ginsberg, el fenómeno desmielinizante estaría relacionado con la alteración del transporte axónico de aquellos axones más vulnerables, puesto que hay sectores no afectados (fibras en U y del cuerpo calloso). Esta selectividad ha sido demostrada en otras patologías, donde la alteración del transporte axonal es específica para un determinado tipo de fibras y su falla genera desmielinización¹⁹.

La detención del flujo axoplásmico, conlleva instantáneamente la disminución o ausencia de factores tróficos y energéticos, alterando la relación axón-mielina, cuya expresión patológico-funcional necesariamente tiene una latencia. El compromiso selectivo de ciertos axones, ocurre en ausencia de daño neuronal o dendrítico. Los axones pueden extenderse a largas distancias del soma y en su trayecto son susceptibles de daño tóxico o metabólico al igual que los nervios, desarrollando axonopatías centrales²⁰.

Es por eso que en la leucoencefalopatía isquémica retardada, la completa recuperación de los pacientes, el tiempo transcurrido entre la agresión hipóxico-isquémica y el desarrollo de la enfermedad, hace pensar que la latencia de varios días juega un papel substancial en la patogenia de las lesiones.

Creemos que este caso ilustra la importancia de este mecanismo como factor patogénico.

Resumen

La leucoencefalopatía hipóxico-isquémica retardada (EHIR), descrita por Ginsberg en el año 1976, es un fenómeno desmielinizante de la sustancia blanca cerebral, que se origina días o semanas después de un daño hipóxico-isquémico que había sido seguido de una recuperación completa del episodio. La patogenia del proceso no está completamente establecida. Se presenta una mujer de 48 años portadora de cáncer cérvicouterino, en tratamiento paliativo con opiáceos. Ingrera al Servicio de Urgencia por una depresión respiratoria, hipotensión prolongada y compromiso de conciencia, donde es recuperada. Se hospitaliza por una neumopatía intercurrente. Dos semanas más tarde, estando en condiciones de alta, se inicia agitación psicomotora en el contexto de un deterioro cognitivo rápidamente progresivo, que el estudio de Resonancia Magnética (RM) definió como lesiones concordantes con una leucoencefalopatía. El perfil metabólico, el líquido cefalorraquídeo y el electroencefalograma, permitieron descartar otras hipótesis etiológicas. Frente a la sospecha de un síndrome de Ginsberg, los niveles de arilsulfatasa fueron normales. Este proceso desmielinizante agudo post-hipóxico, ha sido interpretado patogénicamente como un déficit de arilsulfatasa. Sin embargo, la existencia de numerosos casos que cursan con arilsulfatasa normal y los estudios experimentales de hipoxia, ha avalado la hipótesis de una axonopatía central hipóxica, atribuible a fallas del transporte axoplásico, como base para el fenómeno desmielinizante.

Palabras clave: Leucoencefalopatía, síndrome de Ginsberg, axonopatía central.

Referencias

1. Custodio C, Basford J. Delayed Postanoxic Encephalopathy: A Case Report and Literature Review. Arch Phys Med Rehabil 2004; 85: 502-5.
2. Ginsberg M, Hedley-whyte E, Richardson E. Hypoxic-ischemic leucoencephalopathy in man. Arch Neurol 1976 ; 33: 5-14.
3. Lee H, Lyketsos C. Delayed Post-Hypoxic Leukoencephalopathy. Psychosomatics 2001; 41: 530-3.
4. Choi I S. Delayed neurologic sequelae in carbon monoxide intoxication. Arch Neurol 1983; 40: 433-5.
5. Mizutani T, Shiozawa R, Takemori S, Tsurumaru M, Akiyama H. Delayed Post- Anoxic Encephalopathy without Relation to Carbon Monoxide Poisoning. Internal Medicine 1993; 32: 430-3.
6. Weinberger L, Schmidley J, Schafer I, Raghavan S. Delayed postanoxic demyelination and arylsulfatase-A pseudodeficiency. Neurology 1994; 44: 152-4.
7. Gottfried J, Mayer S, Shungu D, Chang Y, Duyn J. Delayed posthypoxic demyelination: Association with arylsulfatase A deficiency and lactic acidosis on proton MR spectroscopy. Neurology 1997; 49: 1400-4.
8. Chen-plotkin A S, Pau K T, Schmahmann J D. Delayed Leukoencephalopathy after hypoxic-ischemic injury. Arch Neurol. 2008 ; 65 :144-5.
9. Barker R, Dick D, Cochius J J. Delayed postanoxic encephalopathy and pseudodeficiency of arylsulphatase. A J Neurol 1999; 246 : 1103-4.
10. Heckmann J, Erbguth F, Neundörfer B. Delayed postanoxic demyelination registry. Neurology 1998; 51: 1235-6.
11. Takahashi W, Oknuhi Y, Takizama S, Yoshii F, Takagi S, Kamei T, et al. Neuroimaging on delayed postanoxic encephalopathy with lesions localized in basal ganglia. Clin Imaging 1998; 188-91.
12. Nihashi T, Inao S, Kajita Y, Kawai T, Sugimoto T, Niwa M, et al. Expression and Distribution of Beta Amyloid Precursor Protein and Beta Amyloid Peptide in Reactive Astrocytes after Transient Middle

- Cerebral Artery Occlusion. *Acta Neurochir* 2001; 143: 287-95.
13. Pantoni L, García J, Gutiérrez J. Cerebral White Matter Is Highly Vulnerable to Ischemia. *Stroke* 1996; 27: 1641-6.
 14. Back S, Mc Clure M. Maturation-Dependent vulnerability of Perinatal White Matter in Premature Birth. *Stroke* 2007; 38: 724-30.
 15. Uehara H, Yoshioka H, Kawase S, Nagai H, Ohmae T, Hasegawa K, *et al.* A new model of white matter injury in neonatal rats with bilateral carotid artery occlusion. *Brain Research* 1999; 837: 213-20.
 16. Koo E, Sisodia S, Archer D, Martin L, Weidemann A, Beyreuther K, *et al.* Precursor of amyloid protein in Alzheimer disease undergoes fast anterograde axonal transport. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 1561-5.
 17. Lee P, Hwang E, Hong H, Boo J, Jung I, Huh K. Effect of Ischemic Neuronal Insults on Amyloid Precursor Protein Processing. *Neurochem Res* 2006; 31: 821-7.
 18. Yam P, Patterson J, Graham D, Takasago T, Dewar D, Mc Culloch J. Topographical and quantitative assessment of white matter injury following a focal ischaemic lesion in the rat brain. *Brain Research Protocols* 1998; 2: 315-22.
 19. Cartier L, Vergara C, Valenzuela M A. Inmunohistoquímica de los cambios degenerativos del sistema nervioso central en paraparesias espástica asociadas al virus linfotrópico humano T tipo I (HTLV-I). *Rev Méd Chile* 2007; 135: 1139-46.
 20. Medana I, Esiri M. Axonal damage: a key predictor of outcome in human CNS diseases. *Brain* 2003; 126: 515-30.

Correspondencia:

Luis Cartier Rovirosa
 Departamento de Ciencias Neurológicas,
 Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
 Hospital Salvador.
 Santa María 1810 Providencia, Santiago. Chile
 E-mail: lc.cartier@med.uchile.cl