

Encefalopatía postanóxica diferida

F.J. Gascón Jiménez, B. Navarro Gochicoa, M.J. Velasco Jabalquinto, A. Collantes Herrera y M.J. Peña Rosa

Facultad de Medicina. Unidad Docente de Pediatría.
Hospital Universitario Reina Sofía. Departamento de Pediatría. Córdoba.

(*An Esp Pediatr* 2000; 53: 151-155)

Presentamos el caso de un niño de 9 años con encefalopatía postanóxica diferida (EPD). El paciente mejoró tras un período de coma y un síndrome de distrés respiratorio del adulto secundario a una intoxicación por benzodiazepinas. A los 9 días del alta de la unidad de cuidados intensivos pediátricos, con una recuperación inicial aparentemente completa, acudió de nuevo presentando una rigidez extrapiramidal del brazo izquierdo, que evolucionó a un deterioro neurológico progresivo, con movimientos involuntarios, no repetitivos y ocasionalmente estereotipados, que afectaban a la musculatura axial, proximal y distal. En la exploración física existía una facies bradicinética y los movimientos pasivos del brazo izquierdo presentaban una rigidez en tubo de plomo, así como el signo de la "rueda dentada". La RM craneal realizada revelaba signos característicos de un área isquémica en los ganglios basales, más evidentes en la región derecha, compatibles con una encefalopatía anóxico-isquémica. La EPD es una entidad clínica poco común y aún no bien explicada, que se manifiesta tras una situación hipóxico-isquémica que causa estupor o coma. La etiopatogenia es desconocida. Excepcionalmente, este síndrome puede afectar más a los ganglios basales que a la corteza cerebral y la sustancia blanca. La mejoría inicial es seguida por una recaída, tras un período de tiempo variable, progresando en semanas o meses hasta dejar al paciente con secuelas permanentes.

Palabras clave:

Encefalopatía postanóxica diferida. Ganglios basales. Niño.

DELAYED POSTANOXIC ENCEPHALOPATHY

We report the case of a 9-year-old boy with delayed postanoxic encephalopathy. The patient improved after a period of coma and adult respiratory distress syndrome caused by benzodiazepine intoxication. Initial improvement appeared to be complete, but 9 days after discharge from the pediatric intensive care unit, extrapyramidal rigidity of the left arm became manifest. This

event was followed by progressive neurologic impairment with involuntary, non-repetitive, but occasionally stereotyped movements, affecting distal, proximal and axial musculature in various combinations. On physical examination, passive movement of the left arm showed a plastic, lead-pipe rigidity with a ratchet-like cogwheel quality. Magnetic resonance imaging (MRI) was performed. Axial T₂-weighted images of the brain showed characteristic signs of an ischemic area in the basal ganglia which were more evident in the right region, a finding consistent with anoxic-ischemic encephalopathy. Delayed postanoxic encephalopathy is a relatively uncommon and unexplained phenomenon which becomes manifest after an initial hypoxic-ischemic event that causes stupor or coma. The pathogenesis is unknown. Exceptionally, this syndrome can affect the basal ganglia more than the cerebral cortex and white matter. Initial improvement is followed after a variable period of time by relapse, progressing for weeks to months until the patient is left with permanent sequelae.

Key words:

Delayed postanoxic encephalopathy. Basal ganglia. Child.

INTRODUCCIÓN

La encefalopatía postanóxica diferida (EPD) es una entidad clínica poco común y aún no bien explicada, que se hace evidente tras una situación inicial hipóxico-isquémica que causa estupor o coma y cuya etiopatogenia es desconocida¹. Excepcionalmente, este síndrome puede afectar más a los ganglios basales que a la corteza cerebral y la sustancia blanca. La recuperación inicial será seguida, tras un período de tiempo variable, de un cuadro neurológico que progresará durante semanas a meses, hasta dejar al paciente con secuelas permanentes.

Describimos el caso de un niño con una intoxicación medicamentosa grave por benzodiazepinas, que precisó

Correspondencia: Dr. F.J. Gascón Jiménez. Avda. de Guerrita, 33, Portal D, 3.º C. 14005 Córdoba.

Recibido en noviembre de 1999.

Aceptado para su publicación en mayo de 2000.

asistencia respiratoria y que, tras una recuperación inicial, presentó una evolución posterior hacia una EPD con secuelas neurológicas importantes.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Niño de 9 años que ingresó en el hospital en estado de coma, tras haber presentado una crisis convulsiva tónico-clónica y alteración del nivel de conciencia de tiempo indeterminado, que mejoró transitoriamente tras la administración de flumazenil. La madre refería la administración 2 horas antes de varios comprimidos de zopiclona (agente hipnótico del grupo de las ciclopirrolonas, un análogo de benzodiazepinas).

Al ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) presentó mal estado general, una puntuación en la escala de Glasgow de 13/15 (AO-3, RM-6, RV-4), con clara tendencia al sueño. Pupilas isocóricas y normorreactivas. Sin focalidad neurológica. Palidez de piel y mucosas. Petequias en cara y cuello. Frialdad distal de extremidades, con relleno capilar algo lento. Pulsos conservados a todos los niveles. Polipnea con tiraje intercostal y subcostal importante. Saturación transcutánea de O₂ del 80% (con aporte suplementario de oxígeno a 5 litros/minuto). Auscultación cardíaca con tonos rítmicos sin soplos, a 140 lat/min. La auscultación respiratoria demostró una discreta hipoventilación en hemitórax derecho, sin ruidos patológicos. El abdomen era blando, depresible, no doloroso a la palpación y sin visceromegalias.

Se instauró ventilación mecánica dados los signos importantes de distrés respiratorio agudo que presentaba, con hipoxemia mantenida. Radiológicamente se observaban imágenes de patrón alveolar en ambos lóbulos pulmonares superiores. Existe una normalización clínica y gasométrica a las 24 h del ingreso.

En los análisis de tóxicos fueron detectados valores elevados de benzodiazepinas en sangre: 316 µg/l (normal < 200 µg/l) y orina: 1.900 µg/l (normal < 300 µg/l).

A las 24 h se procedió a la extubación, presentado buenas saturaciones, ausencia de signos de distrés respiratorio y normalización de la radiografía de tórax. La exploración neurológica era normal. A las 48 h se inició alimentación oral con buena tolerancia y se procedió al alta, después de 4 días de ingreso.

Nueve días después del alta hospitalaria, acude de nuevo al hospital por presentar un cuadro de hemiparesia izquierda, disartria y movimientos distónicos en el miembro superior izquierdo. Presentaba una TC craneal realizada de forma ambulatoria, que era normal.

Presentaba mal estado general. Sensación grave de enfermedad neurológica. Facies bradikinética, con sonrisa inexpressiva. Pupilas isocóricas y normorreactivas. Pares craneales normales. Movilidad espontánea disminuida. Disartria y temblor intencional en el miembro superior izquierdo, con signo de la "rueda dentada". Hemiparesia

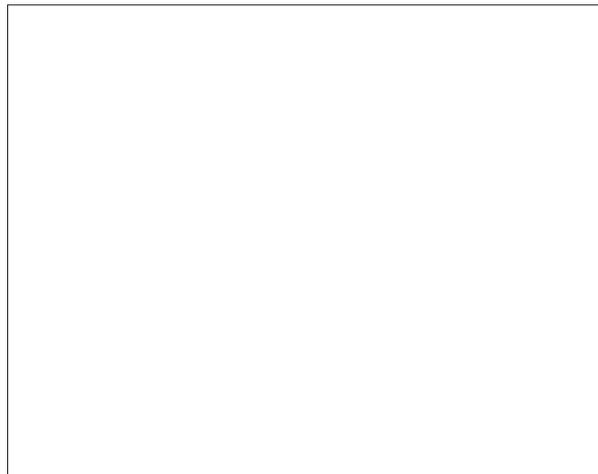


Figura 1. RM craneal: imágenes de hiperseñal en secuencias DP y T2, localizadas en ambos núcleos caudados y putamen, más llamativas en el hemisferio derecho, expresivas de síndrome anoxia-hipoxia cerebral.

izquierda. Reflejos bicipital, radiocubital, tricipital, rotuliano y aquileo exaltados. Estática alterada. Signo de Romberg negativo. Arrastraba los 2 pies durante la marcha, sobre todo el izquierdo. Sin disimetrías. El resto de la exploración fue normal.

Exploraciones complementarias realizadas

Hemograma y bioquímica sanguínea normales. Análisis de tóxicos en sangre y orina: negativos. Gasometría arterial: normal. Amoniemia, ácido láctico y pirúvico: normales. Examen con lámpara de hendidura: sin anillo de Kayser-Fleischer. Fondo de ojo: normal. ECG y ecocardiograma: normales. Estudio hematológico (incluidos trastornos por hipercoagulabilidad): normal. Resonancia magnética (RM) craneal, con contraste paramagnético IV: no se visualizan imágenes de realce patológico en las secuencias realizadas con contraste paramagnético. Hiposeñal en secuencias T1 e hiperseñal en secuencias DP y T2 (fig. 1), localizadas en ambos núcleos caudados y putamen, más llamativas en el hemisferio derecho, compatibles con una encefalopatía anóxico-isquémica. La TC craneal sin contraste i.v. realizada 23 días después de la primera, evidenciaba hipodensidades que afectaban a ganglios de la base de forma bilateral, más acentuadas en el hemisferio derecho, sin afectación de tálamos, compatible con lesiones isquémicas (fig. 2).

Evolución clínica

El niño ha evolucionado hacia un síndrome distónico bilateral, más intenso en el hemicuerpo izquierdo, con tendencia a la desviación de cabeza y globos oculares hacia la derecha y distonía axial. Disartria grave. Bipedestación posible sólo con apoyo de la espalda en la pa-

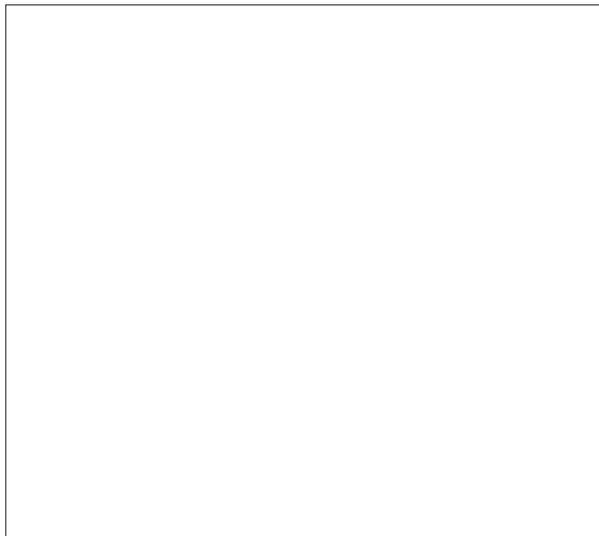


Figura 2. TC craneal: hipodensidades que afectan a ambos ganglios de la base, más acentuadas en el hemisferio derecho, sin afectación de tálamos y compatible con lesiones isquémicas.

red y marcha imposible sin ayuda por déficit grave de los reflejos posturales. En resumen, ha progresado hacia un parkinsonismo generalizado, muy grave.

Se inició tratamiento con carbidopa más levodopa, clorhidrato de trihexifenidilo y diacepam. Después de 7 meses de tratamiento y rehabilitación intensiva (paralelas, plano inclinado y escaleras), el paciente ha mejorado de forma llamativa el equilibrio y camina con mucha dificultad pero sin ayuda.

Diecisiete meses tras el alta, presenta una marcha con intensa contractura de los músculos abductores y las rodillas flexionadas por contractura de la musculatura posterior del muslo.

DISCUSIÓN

El caso que presentamos se inició como un síndrome rígido-acinético también conocido como parkinsonismo. Aunque este síndrome es poco común durante la niñez, el diagnóstico diferencial es, por el contrario, bastante amplio (tabla 1)². La enfermedad de Wilson debe siempre ser considerada y descartada, pues es una enfermedad tratable que puede resultar fatal sin tratamiento. En nuestro paciente, el examen de lámpara de hendidura no reveló la presencia del anillo de Kayser-Fleischer, el cual siempre aparece en aquellos pacientes con sintomatología neurológica, y cuya ausencia permite descartar fehacientemente la enfermedad de Wilson³.

El resultado aportado por la RM, en la que se objetivaba una afectación prácticamente bilateral de los ganglios basales, compatible con una encefalopatía hipóxico-isquémica, nos hizo replantear el diagnóstico dife-

TABLA 1. Causas de parkinsonismo/síndrome rígido-acinético en niños

Parkinsonismo juvenil idiopático: familiar o esporádico.
Distonía que responde a dopa
Degenerativa/neurometabólica: enfermedad de Wilson, lipofuscinosi neuronal ceroidea, calcificación gangliónica basal familiar; enfermedad de Hallervorden-Spatz; enfermedad de Huntington (variante Westphal); enfermedad de cuerpos de Lafora; citopatía mitocondrial de Leigh; degeneración del globo pálido; enfermedad de Gaucher; neuroacantocitosis; síndrome de Rett
Fármacos: neurolépticos, metoclopramida, amoxapina, reserpina, alfametildopa, flunarizina, amfotericina, captopril, litio, fenitoína, domperidona, fluoxetina, carbamacepina, etc.
Hidrocefalia
Metabólica: hipoparatiroidismo
Infeciosa/postinfeciosa: encefalitis letárgica, varicela, sarampión, parotiditis, polio, virus <i>Coxsackie</i> , encefalitis equina occidental, panencefalitis esclerosante subaguda, micoplasma, VIH, leucoencefalopatía multifocal progresiva
Postrumática
Encefalopatía anóxica
Tóxica: cianuro, monóxido de carbono, mercurio, metanol, etc.
Tumoral
Vascular: isquémica, malformación arteriovenosa, enfermedad de moyamoya
Multifactorial

rencial. El antecedente reciente de insuficiencia respiratoria grave, sufrido 9 días antes del ingreso y que precisó asistencia respiratoria en la UCIP, con una recuperación inicial completa en el momento del alta, apuntaban a la EPD como responsable del cuadro neurológico de nuestro paciente.

La corteza cerebral es, sin duda, la región más vulnerable a la lesión hipóxico-isquémica. El daño puede ser difuso o laminar, afectando las diferentes capas de la corteza, siendo el hipocampo una de las áreas más vulnerables. En el cerebro, las regiones de vascularización límite son aquellas comprendidas entre la arteria cerebral anterior y arteria cerebral media, y entre esta última y la arteria cerebral posterior^{1,2}.

El daño suele ser más grave en la región parieto-témpero-occipital posterior y en las áreas frontales. Los ganglios basales y el tálamo suelen estar afectados si la hipoxia-isquemia es grave, pero existe algo de circulación, es decir, situaciones como las que suelen acontecer durante la estrangulación, la sofocación y la exposición al monóxido de carbono, en las que existe una disminución importante del aporte de oxígeno, pero no hay detención completa de la circulación arterial^{1,4-6}.

La encefalopatía postanóxica diferida se caracteriza por una recuperación inicial, aparentemente completa, pero tras un período de tiempo variable de días a semanas o incluso años⁷, existe una recaída que puede evolucionar a un síndrome parkinsoniano caracterizado por acinesia y rigidez sin temblor¹. Aunque la etiopatogenia de este cuadro es desconocida, recientemente se ha implicado a la apoptosis celular en el origen de esta enfermedad^{8,9}. Se ha demostrado que la muerte celular tras una lesión hipóxico-isquémica, además de por necrosis celular, puede ocurrir por una segunda ruta: la muerte celular programada (apoptosis). Su única característica es que, aunque procesos externos pueden iniciar la apoptosis, toda la maquinaria del proceso está contenida dentro de la célula. La activación de esta maquinaria puede deberse a la toxicidad del medio extracelular, la unión a un receptor celular específico o a la eliminación de un factor que previene el inicio de la apoptosis. La necrosis celular, a diferencia de la apoptosis, ocurre a pesar de los esfuerzos de la célula por sobrevivir. El estímulo que inicia la muerte celular programada no está claramente definido, aunque han sido propuestos la activación de proteasas o una lesión oxidante en el ADN. Nitatori et al¹⁰ indican que la muerte celular en regiones cerebrales selectivamente vulnerables, como la región CA1 del hipocampo, tras una isquemia cerebral global transitoria son debidas a un mecanismo apoptótico. El concepto de muerte neuronal diferida es importante porque implica que existe una oportunidad para el tratamiento tras la isquemia global.

Entre los déficit neurológicos progresivos que pueden aparecer en la EPD, están la marcha con arrastre de los pies, la rigidez difusa con espasticidad, el parkinsonismo persistente y, a veces, el coma y la muerte en 1-2 semanas¹¹. La afectación más acentuada de los ganglios basales respecto a la corteza va a producir un cuadro neurológico característico secundario a la localización de la afección, como en el caso que presentamos. Si, por el contrario, la corteza cerebral y cerebelar están parcial o completamente destruidas, con integridad del tronco del encéfalo y la médula espinal, estaremos ante un coma irreversible o un estado vegetativo persistente^{1,11}.

En la EPD existe siempre el antecedente de un episodio hipóxico-isquémico, en el que la PaO₂ suele ser inferior a 40 mmHg. Las técnicas de neuroimagen, como la RM y la TC, permiten detectar imágenes características localizadas en los ganglios basales y sugerentes de la patología referida^{6,12-15}.

El pronóstico de la lesión hipóxico-isquémica cerebral es extremadamente variable en niños^{1,2,9,16,17}. En general, la corta duración del coma (horas a 1-2 días) y la existencia de una función troncoencefálica normal al ingreso en estos pacientes pueden implicar un buen pronóstico. Las secuelas neurológicas permanentes más comunes de la encefalopatía postanóxica diferida son ata-

xia, coreoatetosis, síndrome parkinsoniano, mioclonos de acción o intención, pérdida de memoria, agnosia visual y deterioro del aprendizaje y la atención^{1,2,4,9,11}.

El tratamiento de esta encefalopatía es sintomático. El caso que presentamos tenía una sintomatología predominante de síndrome parkinsoniano característico muy avanzado, por lo que se inició tratamiento sustitutivo con levodopa asociada a carbidopa, clorhidrato de trihexifenidilo y diazepam. Aunque la mejoría no ha sido espectacular, sí hemos conseguido una discreta recuperación de la estática y la marcha.

Con la presentación de este cuadro clínico pretendemos, por un lado, aportar imágenes de un proceso poco común, pero que a la vez son muy características y sugerentes del proceso referido; por otro lado, recordar que debemos ser cuidadosos a la hora de dar un pronóstico ante casos de hipoxia-isquemia cerebral con una resolución aparentemente completa. Aunque esta entidad puede aparecer a cualquier edad y ante determinadas circunstancias que provocan situaciones de hipoxia-isquemia cerebral, como la intoxicación por monóxido de carbono, la parada respiratoria, la sofocación y el estrangulamiento entre otras, deberemos tenerla siempre presente en el diagnóstico diferencial de cuadros neurológicos precedidos de episodios como los mencionados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Beal MF, Martin JB. Enfermedades nutricionales y metabólicas del sistema nervioso. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, editores. Harrison. Principios de medicina interna (14ª. ed.). Madrid: McGraw-Hill, Interamericana de España, SAU, 1998; 2792-2793.
2. Tuíte PJ, Lang AE. Syndromes of disordered posture and movement. En: Berg BO, editor. Principles of child neurology. San Francisco: McGraw-Hill Companies, Inc., 1996; 1513-1539.
3. Ozuah PO. Enfermedad de Wilson. *Pediatrics Rev* (ed. esp.) 1997; 18: 154-155.
4. DiMario FJ, Younkin D. Disorders of the respiratory system. En: Berg BO, editor. Neurologic aspects of pediatrics. Stoneham, MA: Butterworth-Heinemann, 1992; 339-360.
5. Hori A, Hirose G, Kataoka S, Tsukada K, Furui K, Tonami H. Delayed postanoxic encephalopathy after strangulation. Serial neuroradiological and neurochemical studies. *Arch Neurol* 1991; 48: 871-874.
6. Takahashi W, Ohnuki Y, Takizawa S, Yoshii F, Takagi S, Kamei T et al. Neuroimaging on delayed postanoxic encephalopathy with lesions localized in basal ganglia. *Clin Imaging* 1998; 22: 188-191.
7. Barnes MP, Newman PK. Delayed encephalopathy following cardiac arrest. *Postgrad Med J* 1985; 61: 253-254.
8. Sheth RD, Bodensteiner JB. Delayed postanoxic encephalopathy: possible role for apoptosis. *J Child Neurol* 1998; 13: 347-348.
9. Perkin RM, Ashwal S. Hypoxic-ischemic encephalopathy in infants and older children. En: Swaiman KF, Ashwal S, editores. Pediatric neurology. Principles & Practice. Vol II (3ª. ed.). St. Louis: Mosby, Inc., 1999; 915-944.
10. Nitatori T, Sato N, Waguri S et al. Delayed neuronal death in

- the CA1 pyramidal cell layer of the gerbil hippocampus following transient ischemia in apoptosis. *J Neurosci* 1995; 15: 100-103.
11. Lister G, Pérez Fontan JJ. States of altered consciousness. En: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, editores. *Nelson text-book of pediatrics* (15ª. ed.). Filadelfia: W.B. Saunders Company, 1996; 249-53.
 12. Pagnan L et al. Magnetic resonance in delayed postanoxic encephalopathy following acute carbon monoxide poisoning. A case report. *Radiol Med (Torino)* 1996; 91: 309-311.
 13. Fujita K et al. Serial MRI in infantile bilateral striatal necrosis. *Pediatr Neurol* 1994; 10: 157-160.
 14. Burton K et al. Lesions of the putamen and dystonia: CT and magnetic resonance imaging. *Neurology*. 1984; 34: 962-965.
 15. Wallays C et al. Hypoxic cerebral lesions. X-ray computed tomography and MRI aspects. A propos of 20 cases. Selective vulnerability of the striatopallidum. *J Neuroradiol* 1995; 22: 77-85.
 16. Inagaki M, Koeda T, Takeshita K. Prognosis and MRI after ischemic stroke of the basal ganglia. *Pediatr Neurol* 1992; 8: 104-108.
 17. Barre J et al. Delayed postanoxic encephalopathy. Report of a case. *Ann Fr Anesth Reanim* 1982; 1: 435-436.