

Síndrome del lóbulo frontal con síntomas psicóticos secundario a meningioma gigante en varón de 38 años de edad

Héctor Cabello-Rangel¹
Lina Díaz-Castro¹

¹Psiquiatra, Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez" Secretaría de Salud. México.

Correspondencia:
Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez"
Niño Jesús Numero 2, Tlalpan, Distrito Federal, México CP: 14000
Tel.: 55731500.
Correo electrónico: hector19_05@yahoo.com.mx; dralaindiaz@hotmail.com

Estimado Editor,

Se estima que la prevalencia de tumores cerebrales es 27.5/100,000 hab.; 35.8% de tumores primarios cerebrales son meningiomas; el 54.3% de los tumores primarios no malignos cerebrales tiene su origen en las meninges¹. Se tiene poco claro la etiología de los meningiomas por dos motivos principales: 1) el tiempo de evolución, que suele ser de 20 a 30 años, 2) frecuentemente se descubren incidentalmente; estudios de autopsia indican que la prevalencia subclínica en la población es de 2.8%². El 88% de los casos de tumores cerebrales y síntomas psiquiátricos se localizan en región frontal³. Se expone el caso clínico de un adulto joven con síntomas psicóticos secundarios a meningioma atendido en sala de urgencias psiquiátricas.

Caso Clínico

Se trata de un varón de 38 años de edad. Inició su padecimiento nueve meses antes de recibir atención psiquiátrica, comenzó con los siguientes síntomas: pérdida de peso no cuantificado, irritabilidad, apatía, descuido de higiene y aliño. Su familia atribuyó estos síntomas al consumo de alcohol y cocaína, esta última adicción desconocida hasta ese momento; fue internado en centro para atender adicciones durante tres meses.

Durante esos meses evolucionó con pérdida de 30 kg de peso, episodios de incontinencia urinaria, dificultad para la marcha, fallas en orientación espacial y temporal, pasividad, disminución del juicio, así como episodios de agresividad verbal y física; síntomas que se exacerbaron un mes previo a acudir al hospital psiquiátrico, y se añadió actitud alucinada, musitar, agresividad indiscriminada, delirios mal estructurados y errores graves de juicio (amenazó a su esposa con un cuchillo e intentó arrojar a su hija por la ventana); por lo que es presentado en urgencias psiquiátricas.

Antecedentes de importancia: Sin antecedentes neuro-psiquiátricos. Antecedentes Personales: Producto de la gesta 4/5, sin complicaciones perinatales aparentemente; desarrollo psicobiológico aparentemente normal. Negó alergias,

cirugías, transfusionales y traumatismos craneoencefálicos. Consumo de alcohol y tabaco desde los 13 años de edad, se desconoce patrón de consumo, el primero lo suspendió hace siete meses y el tabaco continúa hasta la actualidad, una cajetilla diaria. Consumo de cocaína sin que se especifique cantidad y frecuencia. Historia Psicosexual: refirió múltiples parejas sexuales, negó enfermedades de transmisión sexual. Rasgos de Personalidad: descrito por su esposa como manipulador, mentiroso, mala adaptación a normas sociales, deshonesto e irritable. Vida laboral: Múltiples subempleos, desempleado desde hace un año. Vida escolar: Bajo rendimiento, por alteraciones de conducta no tratadas en la infancia, abandona bachillerato por desinterés.

Examen mental: Paciente con actitud poco cooperativa, inexpresivo, no hace contacto visual con entrevistador. Atención y comprensión disminuidas. No sigue órdenes. Orientado en persona, desorientado en lugar, tiempo y circunstancia. Funciones mentales (cálculo, abstracción y memoria) no valorables. Lenguaje: Bradiplálico y volumen bajo. Pensamiento: no sigue directriz, lacónico, respuestas monosilábicas. No se integran delirios o alucinaciones. Juicio suspendido y afecto indiferente.

Exploración física: Signos vitales TA 120/70, FC 70, FR 18, Temperatura: 36.5. Cráneo normal, pupilas isocóricas. Mucosa oral regularmente hidratada. Cuello: sin alteraciones. Tórax: sin datos de dificultad respiratoria; campos pulmonares bien ventilados; ruidos cardíacos rítmicos, adecuada intensidad y frecuencia. Abdomen: blando depresible, no doloroso. Extremidades: disminución de fuerza muscular en cuatro extremidades; hiperreflexia de predominio izquierdo. Funciones mentales deterioradas caracterizada por incapacidad para seguir ordenes complejas. Desorientación en tiempo y espacio. Pares craneales: Sin alteraciones. Fuerza muscular disminuida: Miembros torácicos 4/5, miembros pélvicos 3/5. Reflejos ++ en Miembros torácicos y + en Miembros pélvicos; tono y trofismo disminuidos. Sensibilidad conservada para tacto fino y dolor. Impresiona pérdida de propiocepción en ambos miembros pélvicos. Cerebelo sin alteraciones aunque difícil de explorar. Incapacidad para marcha por debilidad. No signos meníngeos ni atáxicos.

Estudios de laboratorio: Biometría hemática: normal. Química Sanguínea: normal. Pruebas de Función Hepática: Bilirrubina indirecta 1.16 mg/dl y Bilirrubina total 1.34 mg/dl, resto normal. Perfil tiroideo: normal. Perfil lípidos: normal. HIV: negativo. Electrolitos en suero: normal.

Estudio de imagen: La imagen de resonancia magnética cerebral en cortes coronales y axiales, en secuencia (T1 y T2 flair) mostró lesión extra-axial, isointerna a materia gris, localizada en región fronto-parietal que afecta por compresión sistema ventricular ipsilateral, desplazamiento de

Cartas al editor

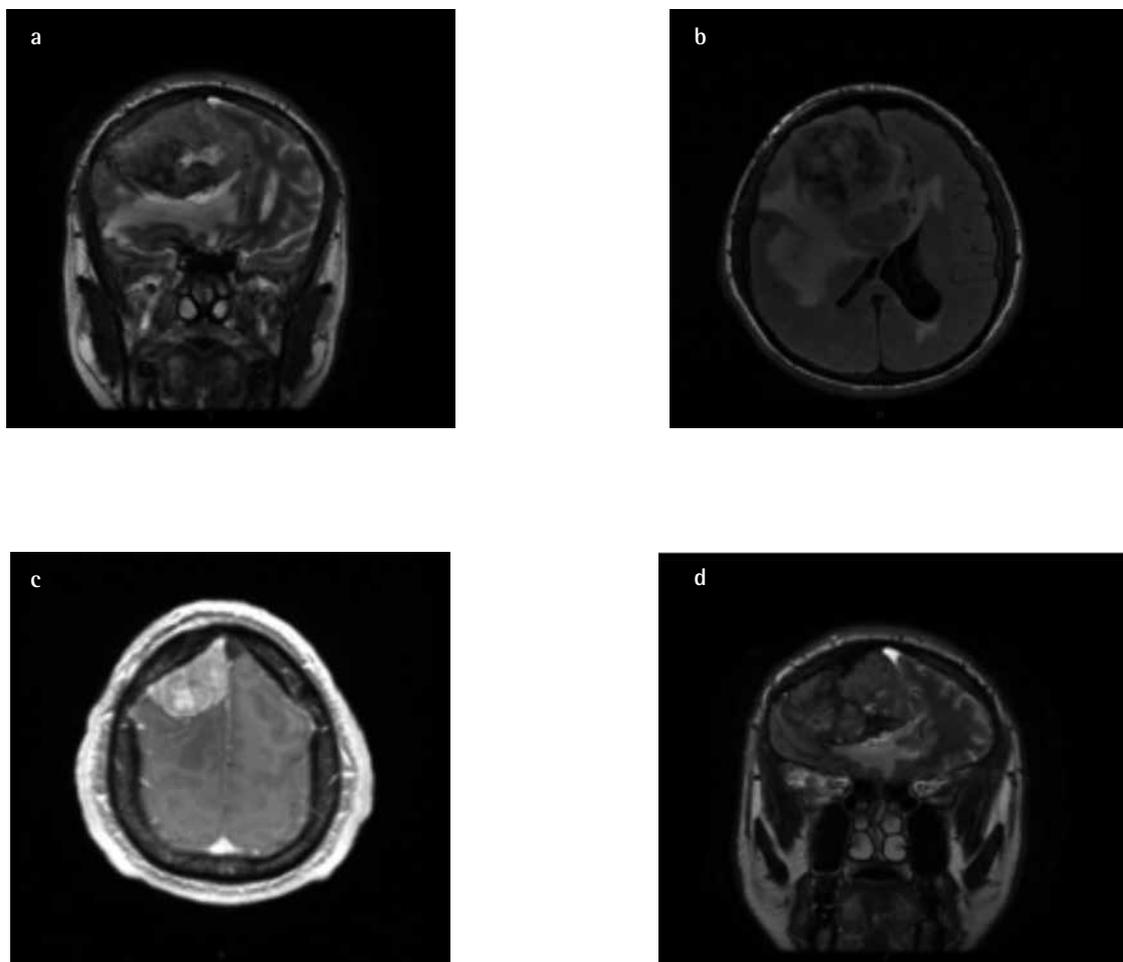
la línea media y hernia subfaccial por compresión contralateral del ventrículo. Edema perilesional que afecta el lóbulo temporal derecho (figura 1). El paciente fue enviado a otra unidad médica para tratamiento quirúrgico; el estudio histopatológico reportó meningioma.

Discusión

Las sintomatología psiquiátrica secundaria a causa médica no es infrecuente en las salas de urgencias. El caso que se expone presentó síntomas psicóticos, antecedente de consu-

mo de sustancias tóxicas, factores de riesgo para enfermedades de transmisión sexual y rasgos de personalidad antisocial. La observación clínica e información adicional proporcionada por familiar llevaron a considerar la presencia de síndrome lóbulo frontal confirmado con estudio de imagen.

La extensión del meningioma del paciente involucró la región fronto-parietal derecha lesionando el circuito lateral orbitofrontal medial, región anterior del cíngulo y dorso lateral prefrontal lo que explica la sintomatología descrita⁴. La tabla 1 muestra la presentación clínica y correlación anatómica. La compresión y edema perilesional de lóbulo tem-



En a) y c) lesión extraxial, isointerna a materia gris, localizada en región fronto-parietal derecha que comprime el sistema ventricular ipsilateral, desplazamiento de la línea media y por compresión hernia subfaccial de ventrículo lateral. El edema perilesional que afecta el lóbulo temporal derecho se muestra en b) y d).

Figura 1

MRI cerebral en cortes coronales y axiales de meningioma

Cartas al editor

Tabla 1	Correlación anatómico clínica	
Manifestaciones sintomáticas en el paciente	Tiempo de evolución previo a admisión del paciente	Región anatómica involucrada (Función)
Trastornos del reconocimiento o sensación de familiaridad de las personas. (Intentó de arrojar a su hija por la ventana); delirios de falsos reconocimientos.	1 mes	Temporal-parietal derecha (Reconocimiento de personas)
Diminución del juicio, autocuidado y perseverancia.	9 meses	Dorsal lateral pre-frontal (Cognición)
Anhedonia, depresión, disforia. Diminución de conciencia social, irritabilidad.	9-6 meses	Lateral orbito-frontal (Conducta social)
Apatía, pérdida de espontaneidad y prosodia. Explosiones de agresividad. Incontinencia urinaria.	6-3 meses	Mesial frontal (Motivación)

Elaborado con información: Salloway PS, Malloy FP, Duffy DJ. The frontal lobes and neuropsychiatric illness. American Psychiatric Publishing, first ed; 2005.

poral derecho, área asociada con reconocimiento facial y familiaridad (capacidad perdida en nuestro paciente) quizá condujo a delirios y conducta agresiva directa hacia su hija, similar al síndrome de Capgras.

Este tipo de presentación es infrecuente en pacientes de esta edad. La incidencia de meningiomas en el rango de los 35-44 años es de 1/100,000 hab., comparada con 20/100,000 hab. entre los 75 y 84 años de edad (la edad promedio al momento del diagnóstico es de 65 años). En todos los rangos de edad la prevalencia de tumores cerebrales primarios es mayor en población femenina, en particular los meningiomas y tumores de la pituitaria. La prevalencia subclínica es de 2.8% según estudios de autopsia. La incidencia es el doble (ajustada por edad por 100,000 habitantes) 8.36 y 3.61 respectivamente; en el sexo masculino la prevalencia de gliomas es mayor¹.

La mayor incidencia de meningiomas en sexo femenino, se ha atribuido a factores hormonales, especialmente a los ciclos estrogénico y progestágeno. Otro factor asociado a aumento de riesgo para tumores cerebrales es Índice de Masa Corporal por arriba de la normalidad⁵. Recientemente un meta-análisis reportó asociación significativa entre tabaquismo con riesgo de meningiomas en hombres⁶.

En el presente caso, un posible factor de riesgo detectado es el tabaquismo crónico, sin embargo no hay datos concluyentes de que ese u otros factores se asocien con algún tipo de tumor primario cerebral. Es importante mencionar, como corolario que durante la evaluación clínica en urgen-

cias psiquiátricas siempre se debe considerar la posibilidad de que los síntomas manifestados por el paciente se deban a causa médica estructural.

AGRADECIMIENTOS

Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez"

CONFLICTOS DE INTERÉS

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro-oncology*. 2013;15:ii1-ii56.
2. Wiemels JL, Wrensh M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncology*. 2010 Sep;99(3):307-14.
3. Khouzam HR, Gill TS, Tan Tiu D. *Handbook of emergency psychiatry*. Mosby Elsevier; 2007.
4. Salloway PS, Malloy FP, Duffy DJ. *The frontal lobes and neuropsychiatric illness*. American Psychiatric Publishing; 2005.
5. Benson VS, Pirie K, Green J, Casabonne D, Beral V. Lifestyle factors and primary glioma and meningioma tumors in the Million Women Study cohort. *Br J Cancer*. 2008;(99):185-90.
6. Claus BE, Walsh MK, Calvocoressi L, Bondy LM, et al. Cigarette Smoking and Risk of meningioma: The effect of gender. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prev*. 2012 June;21(6):943-50.

Estudio sobre la Sedación Inducida por Clozapina

Rosa B. Sauras^{1,5}
 Sonia Ramos²
 Louisa Mann³
 Emilio Fernandez-Egea^{3,4,5}

¹Centre de Salut Mental Horta, Barcelona, Spain

²Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions, Parc de Salut Mar and Fundació IMIM, Barcelona, Spain

³Cambridgeshire and Peterborough NHS Foundation Trust, UK

⁴Department of Psychiatry, Behavioural and Clinical Neuroscience Institute (BCNI), University of Cambridge, UK

⁵Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM)

Correspondencia:
 Rosa Blanca Sauras Quetcuti
 Institut de Neuropsiquiatria i addiccions (INAD),
 Parc de Salut Mar,
 Passeig Marítim 25-29,
 08003 Barcelona, España
 Correo electrónico: rsaurasquetcuti@gmail.com

Estimado Editor,

La clozapina es el antipsicótico más efectivo¹ pero su uso está limitado a los casos resistentes debido a los potenciales efectos adversos como la agranulocitosis y la neutropenia que requieren controles hematológicos mensuales. La necesidad de monitorización mensual, ofrece una oportunidad para investigar otras complicaciones relacionadas con el uso de clozapina, como por ejemplo la sedación. La clozapina está clasificada como el antipsicótico más sedativo² aunque los estudios sobre el impacto de la sedación en el desempeño de las actividades cotidianas de la vida diaria son escasos.

La Clínica de Clozapina de Cambridge, permanece abierta cada miércoles de 9 a 15 h para recibir 197 pacientes diagnosticados de esquizofrenia y otros trastornos asociados (F20-F25 ICD-10). Los pacientes están citados para realizar la extracción sanguínea en un día concreto pero no en una hora, de manera que pueden acudir según su conveniencia dentro del horario de apertura. En nuestro estudio, hipotetizamos que el registro de la hora de llegada de los pacientes a la clínica permite una medida aproximada del impacto de la sedación en el desempeño diurno, uno de los aspectos relacionados con la funcionalidad de los pacientes, entendiendo funcionalidad como la capacidad de adaptación a las necesidades personales, familiares, sociales y laborales que posee un miembro adulto productivo y sin enfermedad. Se registró la hora exacta de llegada en dos meses consecutivos, separados por 28 días (día-1 (d1) y día-2 (d2)). La información clínica fue obtenida mediante la revisión de historias clínicas utilizando el *Clinical Record Interactive Search (CRIS)*³ de *Cambridgeshire and Peterborough NHS Foundation Trust (CPFT)*. Obtuvimos también otras variables (edad, sexo, dosis de clozapina total y nocturna y otros fármacos prescritos-si/no-) utilizadas para la realización de correlaciones bivariadas y los modelos de regresión múltiple.

La muestra final incluyó 184 sujetos [75% varones, con una edad media de 43,83 años (SD=10,68)] de los cuales registramos la hora de llegada al día 1. La hora de llegada en el día dos, fue registrada en 176 casos (figura 1). La mayoría de pacientes llegaron antes del mediodía (d1=69%; d2=64,8%) con un pico de llegada entre las 9 y las 10 de la mañana (d1=25%; d2=24%). Las asociaciones bivariadas evidenciaron que la hora de llegada no correlacionó con la edad ni con la dosis de clozapina total ni nocturna ($r=-0.131$ $p=0.072$; $r=0.009$ $p=0.91$ y $r=0.013$ $p=0.86$, respectivamente). La mujeres llegaron por promedio 32 minutos (desviación estándar=14) antes que los varones ($t=-2.29$, $p=0.023$). No se encontró ninguna correlación entre la hora de llegada y el uso de otros fármacos psicotrópicos. El análisis multivariado de regresión lineal, usando la hora de llegada como variable independiente y el sexo, edad, dosis de clozapina, porcentaje de dosis de clozapina nocturno y el uso de otros fármacos sedativos (sí/no) fue realizado, y sólo el sexo fue significativo ($p=0.032$). Cabe destacar que la correlación entre el d1 y el d2 fue altamente significativa ($r=0.626$, $p<0.001$).

Opuestamente a lo que deberíamos esperar por la sedación inducida por clozapina, los pacientes eligieron acudir durante las primeras horas a la clínica, sugiriendo que el impacto de la sedación en el funcionamiento durante las primeras horas de la mañana podría ser menor a lo esperado en la mayoría de ellos.

Otros factores como las obligaciones laborales o la pre-ocupación del paciente o de la familia sobre el riesgo de

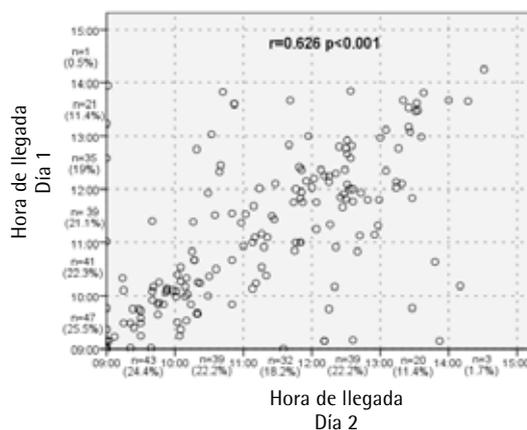


Figura 1

Gráfico de dispersión de la hora de llegada en el día 1 y día 2 y su correlación. En el eje 1 y 2 se incluye el número y el porcentaje de pacientes que llegan en el intervalo de cada hora

agranulocitosis podrían influir en la temprana hora de llegada de los pacientes aunque parece poco probable teniendo en cuenta que la mayoría de pacientes de la muestra estaban en situación de desempleo y bajo tratamiento con clozapina desde hacía años.

Tanto la dosis total de clozapina como la dosis nocturna influyeron poco en la hora de llegada. En esta línea, otros autores han concluido que la dosis de clozapina y los niveles plasmáticos de la misma tienen poca correlación con los efectos adversos⁴.

Una posible explicación a estos resultados podría ser que la sedación inducida por clozapina y también la auto-percepción de sedación, podría verse aumentada por la falta de rutina diaria y organización horaria. Por definición, la mayoría de pacientes con clozapina están diagnosticados de esquizofrenia resistente al tratamiento, que incluye pacientes con mayor prevalencia de desempleo, red social reducida, síntomas negativos y cognitivos y, por ello, pacientes con mayor deterioro funcional. El día de la analítica mensual representaría la excepción que obligaría a los pacientes a planificar de antemano la hora de levantarse, como y cuanto tiempo se invertiría en el trayecto hasta la clínica etc., disminuyendo así el impacto de la sedación. En este sentido, el desarrollo de programas rehabilitadores que promuevan la movilización de los recursos de planificación y gestión del tiempo existentes en el propio sujeto son claves para mejorar la autonomía, la funcionalidad y favorecer así la integración psicosocial en la comunidad.

Un hallazgo inesperado fue que los usuarios tendían a llegar a la misma hora a cada control hematológico. No hay una clara explicación para ello, ya que el presente estudio no fue diseñado para esta cuestión. De ello, se puede hipotetizar que estamos ante otro efecto secundario inducido por la clozapina. El comportamiento obsesivo inducido por clozapina es un fenómeno relativamente nuevo que suscita un creciente interés en la literatura científica de los últimos años⁵. La conducta obsesiva, caracterizada por comportamiento rígido y perseverante se ha objetivado con más frecuencia en pacientes tratados con clozapina (hasta en el 30%)⁶ que en pacientes tratados con otros fármacos. Nuestro hallazgo podría ser un ejemplo de comportamiento repetitivo aunque estudios específicos deben ser diseñados para rechazar o no dicha hipótesis.

Algunas limitaciones deben ser consideradas. Primero de todo, se trata de una muestra relativamente pequeña, para generalizar estos hallazgos sería necesario repetir el estudio en poblaciones mayores. Sin embargo resultaría complejo puesto que las Clínicas de Clozapina sin programación de hora son escasas. En segundo lugar, nosotros usamos la hora de llegada como medida aproximada del impacto de

la sedación en el desempeño diurno, pero el día del control hematológico sólo representa un día del mes. Por último, únicamente se registró la hora de llegada durante dos meses, para cada paciente, pero el gráfico de dispersión bivariada aplicado para estudiar la asociación entre los dos puntos de tiempo fue significativo así que asumimos que podría ser extrapolado a los otros controles hematológicos.

El registro de la hora de llegada de los pacientes a la clínica representa una medida objetiva del impacto de la sedación inducida por clozapina en el funcionamiento diurno, no sesgada por el observador o el paciente, que en nuestro estudio ha resultado ser menor a lo esperable.

Estudios que analicen de manera objetiva los posibles factores de impacto en la disfuncionalidad deben ser realizados. De esta manera se favorecería el desarrollo de medidas terapéuticas dirigidas a la minimización de dicho impacto, teniendo como finalidad la mejoría en el funcionamiento global en la esquizofrenia.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio está apoyado por el NIHR Cambridge Biomedical Research Centre, Cambridgeshire & Peterborough NHS Foundation Trust, Cambridge UK.

CONFLICTO DE INTERESES

Emilio Fernandez-Egea ha recibido financiación de Genus Pharmaceuticals, y cuotas de Roche/Genentech. Rosa B Sauras, Sonia Ramos y Louisa Mann no tienen nada a declarar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fakra E, Azorin JM. Clozapine for the treatment of schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother*. 2012 Sep;13(13):1923-35.
2. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013 Sep 14; 382(9896):951-62.
3. Fernandes AC, Cloete D, Broadbent MTM, et al. Development and evaluation of a de-identification procedure for a case register sourced from mental health electronic records. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2013 Jul 11;13:71.
4. Yusufi B, Mukherjee S, Flanagan R, et al. Prevalence and nature of side effects during clozapine maintenance treatment and the relationship with clozapine dose and plasma concentration. *International clinical psychopharmacology*. 2007;22(4):238-43.
5. Schirmbeck F, Zink M. Clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: a critical review. *Curr Neuropharmacol*. 2012;10(1):88-95.
6. Mukhopadhyaya K, Krishnaiah R, Taye T, et al. Obsessive-compulsive disorder in UK clozapine-treated schizophrenia and schizoaffective disorder: a cause for clinical concern. *Journal of Psychopharmacology*. 2008;23(1):6-13.

Demencia Whippleiana

César Jávega-Manjón¹

Carmen Iranzo-Tatay¹

José-Manuel Matamoros-Castillo¹

Gemma Rubio-Esteve¹

Lorenzo Livianos-Aldana^{1,2}

¹Servicio de Psiquiatría y Psicología Clínica, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

²Universidad de Valencia, España. CIBERESP Grupo 17

Correspondencia:

César Jávega Manjón

Hospital La Fe de Valencia

Sala de Agudos de Psiquiatría. Torre D, 7ª planta

C/ Boulevard Sur s/n,

CP 46026, Valencia, España

Fax: +34961246248

Correo electrónico: cesarjave33@hotmail.com

Estimado Editor,

La Enfermedad de Whipple (EW) es una patología poco frecuente, multisistémica, crónica y recidivante, causada por la bacteria *Tropheryma Whipplei*. Descrita en 1907 por George Hoyt Whipple¹, hasta 1961 no se confirmó su origen infeccioso². Pese a su distribución ubicua³, la bacteria rara vez causa la enfermedad al portador⁴, sugiriéndose una predisposición genética para desarrollarla^{5,6}. Se han descrito casos familiares, aunque no ha podido demostrarse una agregación familiar⁷. Tampoco ha podido establecerse con certeza su vía de transmisión, siendo la más aceptada la vía fecal-oral^{8,9}. La presentación clínica típica incluye varios síntomas, a destacar la pérdida de peso, la afectación gastrointestinal y articular, aunque puede afectar a múltiples órganos y sistemas, incluyendo el sistema linfático, pulmonar, cardiovascular y el sistema nervioso central (SNC)¹⁰.

La afectación neurológica oscila entre el 10%-43% de los pacientes¹¹⁻¹⁷; habiéndose descrito afectación exclusiva del SNC en el 5%^{15,18-25}. Las manifestaciones son inespecíficas, pudiendo imitar casi cualquier patología neurológica^{15,17}.

Presentamos un paciente con clínica neuropsiquiátrica atípica inicialmente diagnosticado de diversas afecciones afectivas, que tras una evolución tórpida fue finalmente diagnosticado de EW.

Caso Clínico

Varón de 63 años que ingresa en sala de psiquiatría, por sintomatología mixta ansioso-depresiva y quejas somáticas inespecíficas por las que estaba recurriendo a atenciones médicas ambulatorias diarias. Tras la primera hospitalización es diagnosticado de episodio depresivo, siendo nuevamente hospitalizado a los 2 meses. Posteriormente ingresa en la sala de neurología por cuadro de apatía, irritabilidad,

inquietud psicomotriz, déficits cognitivos, temblor y ataxia. Durante dichos ingresos se realizó una intensa batería de exploraciones complementarias (Tabla 1) para descartar organicidad; destacando en la resonancia magnética cerebral (RM) la presencia de lesiones sugestivas de sangrado antiguo en diversas localizaciones (ganglios basales, protuberancia y hemisferio cerebeloso derecho). La sospecha diagnóstica consistía en un trastorno depresivo, en el contexto de deterioro cognitivo incipiente. Ante el carácter resistente del cuadro, el abordaje terapéutico consistió en combinación de antidepressivos (inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT y NA junto con antagonistas de los receptores adrenérgicos α_2 y 5-HT_{2A}), potenciados con litio.

A las tres semanas de la última alta, ingresa nuevamente por empeoramiento brusco, con predominio de clínica depresiva con síntomas psicóticos congruentes con el humor, deterioro cognitivo y marcada pérdida ponderal. El paciente no presentaba sintomatología gastrointestinal, articular u otra sintomatología somática, resultando anodina la exploración física. En la exploración neurológica destacaba la desorientación temporo-espacial, hipoprosexia y discreta rigidez en rueda dentada. La evaluación neuropsicológica revelaba afectación importante de funciones ejecutivas, visuoespaciales y memoria.

Ante la presencia de un cuadro clínico y evolutivo atípico, se realizan nuevas exploraciones complementarias recurriendo a un abordaje multidisciplinar entre psiquiatría, neurología y medicina interna. La analítica sanguínea con hormonas, marcadores autoinmunes y tumorales, únicamente evidenciaba elevación de marcadores inflamatorios (PCR, VSG y homocisteína). Las serologías de hepatitis, *Coxiella Burnetti*, *Influenza*, *Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia* y *Clostridium* fueron negativas, como habían resultado las de VIH y Lúes, obtenidas en un ingreso previo (ver tabla 1). Los hemocultivos y urinocultivos fueron también negativos. En el EEG se apreció una lentificación difusa de la actividad cerebral y en el ECO-Doppler transcraneal no hubieron hallazgos patológicos. Una nueva RM cerebral no evidenció nuevas lesiones, signos de atrofia ni alteraciones en la secuencia de difusión. El estudio del LCR mostró un leve aumento de proteínas, con glucosa normal, sin bandas oligoclonales, siendo los estudios microbiológicos habituales negativos (Gram y visión directa, cultivo; PCR VHS, varicela, enterovirus y TBC), detectando en los marcadores biológicos una disminución de β -Amiloide, con valores normales de proteína TAU y fosfo-TAU. Ante la persistencia de clínica neuropsiquiátrica con escasa respuesta terapéutica, la pérdida ponderal, así como la presencia de marcadores inflamatorios persistentemente elevados, habiendo descartado etiologías más frecuentes; se solicita análisis de PCR de *Tropheryma Whipplei* en el LCR. Resulta positivo y es ratificado el diagnóstico de EW con afectación neurológica mediante biopsia duodenal.

Cartas al editor

Tabla 1		Características de los ingresos previos			
Ingreso	Síntomas Psiquiátricos	Síntomas Neurológicos	Otros síntomas	P. Complementarias	Tratamiento
1º UHP	Hipotimia y apatía Irritabilidad Angustia psíquica Clinofilia Insomnio mixto Aislamiento Ideación hipocondríaca		Epigastralgia Disnea Mialgias Pérdida ponderal	TC cerebral: N Analítica básica sangre y orina: N PSA: N FR: N ANA: N ECG: N EEG: N	IRSN NaSSA Litio BZD (ocasionalmente)
2º UHP			Inestabilidad	Vértigo Pérdida ponderal	RM cerebral: Focos de hem siderosis en diferentes áreas
3º Neurología	Apatía Irritabilidad Inquietud psicomotriz Abandono higiene Insomnio	Temblor Ataxia cerebelosa Desorientación T y E Hipoprosexia	Pérdida ponderal	RM cerebral: S/C Rx Tórax: N TC TAP: N Analítica básica sangre y orina: N Litio: 1.1 mEq/ l Calcio: N β2Microglobulina: N Serología lúes y VIH: N Hemocultivo mycobacterium: N Mantoux: N	IRSN NaSSA Litio BZD (ocasionalmente) NL (ocasionalmente)

ANA: Anticuerpos antinucleares, BZD: Benzodiazepinas, E: Espacial, ECG: Electrocardiograma, EEG: Electroencefalograma, FR: Factor reumatoide, IRSN: Inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT y NA, N: Normal/Negativo, NaSSA: Antagonistas de los receptores adrenérgicos α_2 y 5-HT_{2A}, NL: Neurolépticos, PSA: Antígeno prostático específico, RM: Resonancia magnética, Rx: Radiografía, S/C: Sin cambios, T: Temporal, TAP: Toraco-abdomino-pélvico, TC: Tomografía computarizada, UHP: Unidad de hospitalización psiquiátrica.

A nivel psicopatológico, junto con el deterioro cognitivo se constata sintomatología depresiva grave con síntomas psicóticos congruentes con el humor. Ante la gravedad y resistencia a diversas pautas de tratamiento, se decide aplicar TEC (terapia electroconvulsiva). Además, se introduce tratamiento antibiótico intravenoso mediante ceftriaxona (2 g/d) durante dos semanas, seguido de pauta oral con trimetoprim/sulfometoxazol (1600/320 mg/d) como mantenimiento.

Administradas doce sesiones de TEC, y finalizada la antibioterapia intravenosa, la impresión clínica es de eutimia, con desaparición de la confusión psíquica, aunque con persistencia de déficits cognitivos en el momento del alta. El tratamiento de continuación que fue prescrito al alta consistió en una dosis de 100 mg de quetiapina al acostarse. Con posterioridad el seguimiento se efectuó en la unidad de salud mental de referencia, mediante asistencia psiquiátrica domiciliaria. Durante el primer año de tratamiento antibiótico el paciente ha requerido nuevos ingresos psiquiátricos motivados por alteraciones de conducta en el contexto de un deterioro cognitivo progresivo de predominio cortical.

Discusión

El diagnóstico inicial fue el de trastorno depresivo recurrente, pero la desfavorable evolución clínica y la sintomatología atípica, condujeron al diagnóstico de EW. Posiblemente una causa de retraso diagnóstico fue que no presentó algunos síntomas clásicos de esta enfermedad, como artralgias o síntomas gastrointestinales. Además, la pérdida ponderal, presente desde el inicio, es un síntoma inespecífico y frecuente en pacientes con deterioro cognitivo y síntomas depresivos asociados.

Existen diversas presentaciones de la infección crónica por T. Whipplei, pudiendo distinguir dos grandes grupos. En primer lugar, la EW clásica, es la presentación más frecuente y se caracteriza por lesiones histológicas en el tracto gastrointestinal asociadas con diversas manifestaciones sistémicas. En segundo lugar, las infecciones localizadas en otros órganos, sin evidencia histológica de afectación gastrointestinal, como la endocarditis o la infección del SNC^{6,10}. Asimismo, han sido descritas infecciones agudas por T. Whipplei, como neumonía, gastroenteritis y bacteriemia⁶.

Cartas al editor

En cuanto a la afectación del SNC, puede seguir 3 patrones distintos: La EW clásica con afectación neurológica, la recaída neurológica de una EW previamente tratada y la infección aislada del SNC⁴.

La clínica neurológica es muy variable, resultando en ocasiones en complejas combinaciones de síntomas²⁸. El grupo más frecuente de síntomas lo constituiría la afectación cognitiva (demencia y pérdida de memoria) (Tabla 2). Le siguen la oftalmoplejía supranuclear, la depresión del nivel de conciencia, la sintomatología confusional, apatía y síntomas psiquiátricos, predominando en este grupo la clínica afectiva y cambios en la personalidad. Cabe destacar que el 47% de los pacientes con afectación cognitiva muestran síntomas psiquiátricos¹⁵, como en el caso presentado. Las miorritmias oculomasticatorias y las oculofaciosqueléticas, aunque menos frecuentes, se consideran patognomónicas de la enfermedad^{9,15,26}. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que la ausencia de clínica neurológica no excluye su afectación¹⁰.

El diagnóstico puede establecerse a partir de la detección de macrófagos PAS positivos y la identificación bacteriana mediante microscopía electrónica, a partir de la biopsia duodenal u otros tejidos afectados, aunque la mayoría de autores consideran como método diagnóstico de elección la determinación mediante PCR, que además resulta útil para establecer la respuesta terapéutica y determinar la duración del tratamiento^{17,25,27,28}.

Referente al tratamiento, nuestro paciente recibió ceftriaxona intravenosa durante dos semanas, seguido de tratamiento oral con trimetoprim/sulfometoxazol, que debe mantenerse 1-2 años. Ésta es una de las pautas más recomendadas^{17,29}, no obstante, recientemente han sido descritos casos de recaídas por la aparición de resistencias^{10,30}, por lo que se ha propuesto como alternativa una combinación de doxiciclina y hidroxiquina^{12,25,31}.

En relación al pronóstico, las manifestaciones neuropsiquiátricas son generalmente persistentes pese al tratamiento, siendo además las que recidivan con mayor frecuencia^{9,10,17}; constituyendo una frecuente causa de muerte³¹. Se han descrito evoluciones más favorables, considerando como factores pronósticos el diagnóstico precoz con PCR y la optimización del tratamiento²⁸.

Teniendo en cuenta la escasa prevalencia de la enfermedad, la alta variabilidad de los signos y síntomas, así como la reducida especificidad de los mismos, el diagnóstico suele ser tardío¹⁶ e implica la necesidad de considerarla en un gran número de diagnósticos diferenciales como ocurre en el presente caso, en el que se descartaron las causas de demencia y encefalopatía más comunes: Farmacológicas, degenerativas, infecciosas, vasculares, autoinmunes, tumorales, nutricionales y endocrinas, hasta llegar al diagnóstico.

Tabla 2	Manifestaciones neurológicas en la enfermedad de Whipple ⁹	
	Manifestación	Prevalencia (%)
	Oftalmoplejía supranuclear	32
	Demencia	28
	Depresión del nivel de conciencia	27
	Pérdida de memoria	25
	Sintomatología confusional	24
	Apatía	21
	Síntomas psiquiátricos	19
	Mioclonías	16
	Convulsiones	14
	Nistagmus	14
	Enfermedad de motoneurona superior	14
	Afectación hipotalámica	11
	Ataxia cerebelosa	10
	Cefalea	10
	Miorritmia	8
	Hemiparesia	8
	Afectación de pares craneales	7
	Afectación extrapiramidal	7
	Neuropatías periféricas	6

BIBLIOGRAFÍA

1. Whipple GH. A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues. *Johns Hopkins Hospital Bulletin*. 1907;18:382-91.
2. Yardley JH, Hendrix TR. Combined electron and light microscopy in Whipple's disease. Demonstration of «bacillary bodies» in the intestine. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1961;109:80-98.
3. Maiwald M, Schuhmacher M, Ditton HJ, Von Herbay A. Environmental occurrence of the Whipple's disease bacterium (*Tropheryma whippelii*). *Appl Environ Microbiol*. 1998;64:760-2.
4. Fenollar F, Puechal X, Raoult D. Whipple's disease. *N Engl J Med*. 2007 Jan 4;356(1):55-66.
5. Feurle GE, Dorken B, Schopf E, Lenhard V. HLA B27 and defects in the T-cell system in Whipple's disease. *Eur J Clin Invest*. 1979;9:385-9.
6. Desnues B, Al Moussawi K, Fenollar F. New insights into Whipple's disease and *Tropheryma whippelii* infections. *Microbes and Infection*. 2010;12:1102-10.
7. Gross JB, Wollaeger EE, Sauer WG, Huizenga KA, Dahlin DC, Power MH. Whipple's disease; report of four cases, including two in brothers, with observations on pathologic physiology,

- diagnosis, and treatment. *Gastroenterology*. 1959;36:65-93.
8. Anderson M. Neurology of Whipple's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68:1-5.
 9. Schneider T, Moos V, Loddenkemper C, Marth T, Fenollar F, Raoult D. Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis*. 2008 Mar;8(3):179-90.
 10. Lagier JC, Lepidi H, Raoult D, Fenollar F. Systemic Tropheryma whipplei: clinical presentation of 142 patients with infections diagnosed or confirmed in a reference center. *Medicine (Baltimore)*. 2010;89:337-45.
 11. Maizel H, Ruffin JM, Dobbins WO III. Whipple disease: A review of 19 patients from one hospital and a review of the literature since 1950. *Medicine (Baltimore)*. 1970;49:175-205.
 12. Keinath RD, Merrell DE, Vlietstra R, Dobbins WO. Antibiotic treatment and relapse in Whipple's disease. Long-term follow-up of 88 patients. *Gastroenterology*. 1985;88:1867-73.
 13. Dobbins WO III. Whipple disease. Springfield, IL: Charles C Thomas. 1987;113-8.
 14. Fleming JL, Wiesner RH, Shorter RG. Whipple's disease: clinical, biochemical, and histopathological features and assessment of treatment in 29 patients. *Mayo Clin Proc*. 1988;63:539-51.
 15. Louis ED, Lynch T, Kaufmann P, Fahn S, Odel J. Diagnostic guidelines in central nervous system Whipple's disease. *Ann Neurol*. 1996;40:561-8.
 16. Durand DV, Lecomte C, Cathebras P, Rousset H, Godeau P. Whipple disease. Clinical review of 52 cases. The SNFMI Research Group on Whipple Disease. Societe Nationale Francaise de Medecine Interne. *Medicine (Baltimore)*. 1997;76:170-84.
 17. Gerard A, Sarrot-Reynauld F, Liozon E, Cathebras P, Besson G, Robin C, et al. Neurologic presentation of Whipple disease: report of 12 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81:443-57.
 18. Romanul FC, Radvany J, Rosales RK. Whipple's disease confined to the brain: a case studied clinically and pathologically. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1977;40:901-9.
 19. Pollock S, Lewis PD, Kendall B. Whipple's disease confined to the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1981;44:1104-9.
 20. Adams M, Rhyner PA, Day J, DeArmond S, Smuckler EA. Whipple's disease confined to the nervous system. *Ann Neurol*. 1987;21:104-8.
 21. Brown AP, Lane JC, Murayama S, Vollmer DG. Whipple's disease presenting with isolated neurological symptoms. *J Neurosurg*. 1990;73(4):623-7.
 22. Wroe SJ, Pires M, Harding B, Youl BD, Shorvon S. Whipple's disease confined to the CNS presenting with multiple intracerebral mass lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54:989-92.
 23. Kundu A, Sen P, Khurana S. Isolated CNS Whipple's disease : a diagnostic dilemma. *BMJ Case Rep*. 2015 Aug 17.
 24. Vural A, Acar NP, Soylemezoglu F, Oguz KK, Saka E. Isolated central nervous system Whipple's disease: Two cases. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015 Aug 28;139:91-4.
 25. Peregrin J, Malikova H. Primary Whipple disease of the brain : case report with long-term clinical and MRI follow-up. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015 Sep 25;11:2461-9.
 26. Ratnaike R. Whipples disease. *Postgrad Med J*. 2000;76:760-6.
 27. Ramzan NN, Loftus E Jr, Burgart LJ, Rooney M, Batts KP, Wiesner RH, et al. Diagnostic and monitoring of Whipple's disease by polymerase chain reaction. *Ann Intern Med*. 1997;126:520-7.
 28. Compain C, Sacre K, Puechal X, Klein I, Vital-Durand D, Houeto JL, et al. Central nervous system involvement in Whipple disease: clinical study of 18 patients and long-term follow-up. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92: 324-30.
 29. Feurle GE, Junga NS, Marth T. Efficacy of ceftriaxone or meropenem as initial therapies in Whipple's disease. *Gastroenterology*. 2010;138:478-86.
 30. Fenollar F, Rolain JM, Alric L, Papo T, Chauveheid MP, van de Beek D, et al. Resistance to trimethoprim/sulfamethoxazole and Tropheryma whipplei. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34(3): 255-9.
 31. Schnider PJ, Reisinger EC, Gerschlagel W, Muller C, Berger T, Krejs GJ, et al. Long-term follow-up in cerebral Whipple's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8:899-903.