

## Encefalopatía e infarto del *globus pallidum* bilateral, secundarios a intoxicación con disulfiram. Reporte de caso pediátrico

### Encephalopathy and bilateral globus pallidum infarction secondary to disulfiram poisoning. Case Reports in Pediatrics

Adriana Isabel Henao López (1), Juan Camilo Pérez Zuluaga (2), José William Cornejo Ochoa (3)

#### RESUMEN

El disulfiram (Antabuse®) es un fármaco que se usa ampliamente en pacientes con consumo crónico de alcohol, como parte del tratamiento del alcoholismo, con el fin de producir síntomas desagradables al mezclarse con etanol, por incremento de acetaldehído. Aunque se han descrito casos de intoxicación aun sin ingesta de alcohol con dosis terapéuticas y más comúnmente por sobredosis en adultos, son pocos los casos que se han descrito en niños.

Se presenta a continuación el caso de un niño con intoxicación aguda por disulfiram, quien presentó en la fase aguda somnolencia que evolucionó a estupor; concomitantemente presentó crisis convulsivas, vómito, deshidratación, rigidez, temblor distal y diaforesis; al egreso, con secuelas neurológicas severas, caracterizadas por distonía bilateral y signos piramidales como resultado de lesión bilateral de los ganglios basales documentada por imagenología.

**PALABRAS CLAVE:** Disulfiram Intoxicación, Ganglios Basales, *Globus pallidum*, Neurotoxicidad (DECS).

#### SUMMARY

Disulfiram (Antabuse®) is a drug that is widely used in patients with chronic alcohol consumption as part of treatment for alcoholism, in order to produce unpleasant symptoms when mixed with ethanol, acetaldehyde increased.

Although there have been cases of poisoning even without alcohol intake at therapeutic doses and overdose most commonly in adults, few cases have been reported in children. We present a Child with disulfiram intoxication, who presented in acute sleepiness, progressing to stupor concomitantly presented seizures, vomiting, dehydration, rigidity, tremor and sweating; in output with severe neurological sequelae characterized by bilateral dystonia and pyramidal signs as a result of bilateral basal ganglia lesion documented by imaging.

**KEY WORDS.** Basal Ganglia, Disulfiram Intoxication, Globus Pallidum, Neurotoxicity (MeSH).

#### INTRODUCCIÓN

El disulfiram (Tetraetiltiuram disulfide) es un fármaco ampliamente utilizado en el tratamiento del alcoholismo, desde su aparición en la década de los sesenta. Actúa inhibiendo la enzima acetaldehído deshidrogenasa hepática, cuya principal acción es transformar el acetaldehído en acetato. En un metabolismo normal el alcohol se metabo-

liza en el hígado por la enzima alcohol deshidrogenasa, que lo transforma en acetaldehído, el cual es procesado por la acetaldehído deshidrogenasa para producir ácido acético inocuo. De esta manera, al ingerir alcohol y disulfiram se produce una acumulación de acetaldehído que en exceso produce manifestaciones clínicas, tales como rash cutáneo, taquicardia, respiración entrecortada, náuseas y vómitos (1).

Las reacciones adversas típicas asociadas con la prescripción en dosis terapéuticas son autolimitadas, tales como

(1) Pediatra, Fellow de Neurología infantil, Universidad de Antioquia.

(2) Estudiante del Posgrado de Anestesiología, Universidad Militar Nueva Granada.

(3) Profesor Titular, Neurología Infantil y Epidemiología, Universidad de Antioquia. Coordinador del Grupo de investigación Pediátricas.

náuseas, cansancio, mareo, visión borrosa, temblor y síntomas gastrointestinales (1, 2). Puede ser neurotóxico con dosis por encima de 500 mg al día, con o sin la ingesta de alcohol, por la producción del metabolito carbón disulfide, que ha mostrado producir neurotoxidad central y periférica con degeneración axonal, las dosis letales oscilan entre 10-30 g/dl (2).

La intoxicación aguda en la población pediátrica es poco frecuente; sin embargo reviste mayor importancia, debido a la gravedad por la magnitud de las lesiones y las secuelas derivadas. A continuación se presenta el caso de un niño de doce años, quien ingirió disulfiram en dosis tóxicas, presentando encefalopatía aguda y secuelas neurológicas severas secundarias a infarto bilateral de los ganglios basales.

### Presentación del caso

Paciente escolar de 12 años, sin antecedentes previos de importancia, quien consulta al servicio de urgencias por cuadro de veinticuatro horas de evolución consistente en dolor abdominal difuso, sed y vómito. Se deja en observación durante siete horas, se le administra metoclopramida y líquidos endovenosos, con mejoría parcial de los síntomas; se da de alta con seguimiento ambulatorio.

Al día siguiente el paciente reingresa al servicio de urgencias por presentar dificultad para la marcha, debilidad muscular y ataxia; al examen físico y paraclínico se encontró somnoliento, deshidratado, glucometer 120; en hemograma,

sodio, potasio y cloro normales, magnesio 1,4 mg/dl, calcio 8,1 mg/dl, pruebas de función renal normales.

El paciente refiere solo hasta ese momento haber ingerido veinte comprimidos de disulfiram previo el inicio del cuadro clínico y posterior a una discusión familiar.

Se hospitaliza con monitoreo de los signos vitales, y ante la impresión diagnóstica de intoxicación aguda por disulfiram se le realiza lavado gástrico, se administra carbón activado, sulfato de magnesio intravenoso y un bolo de gluconato de calcio.

A las veinticuatro horas del ingreso el paciente presenta alteración del estado de conciencia con escala de Glasgow 8/15 y respiración acidótica, por lo cual requirió soporte ventilatorio y traslado a la unidad de cuidados intensivos, donde se adiciona al manejo manitol y bicarbonato de sodio. La prueba para disulfiram fue positiva en sangre.

Al sexto día de evolución se realizó una resonancia magnética cerebral (Figura 1) que reportó áreas de hipodensidad bilateral en los ganglios basales, con mayor compromiso del *globus pallidum* y en menor grado del putamen.

Al séptimo día presentó varias crisis convulsivas focales clónicas en cara y tonicoclónicas generalizadas que ceden con la administración de benzodiazepinas. Durante su estancia hospitalaria presenta fluctuaciones en el estado de conciencia y episodios de diaforesis, rigidez, temblor distal y movimientos distónicos de las extremidades. El electroencefalograma identificó un ritmo de fondo con

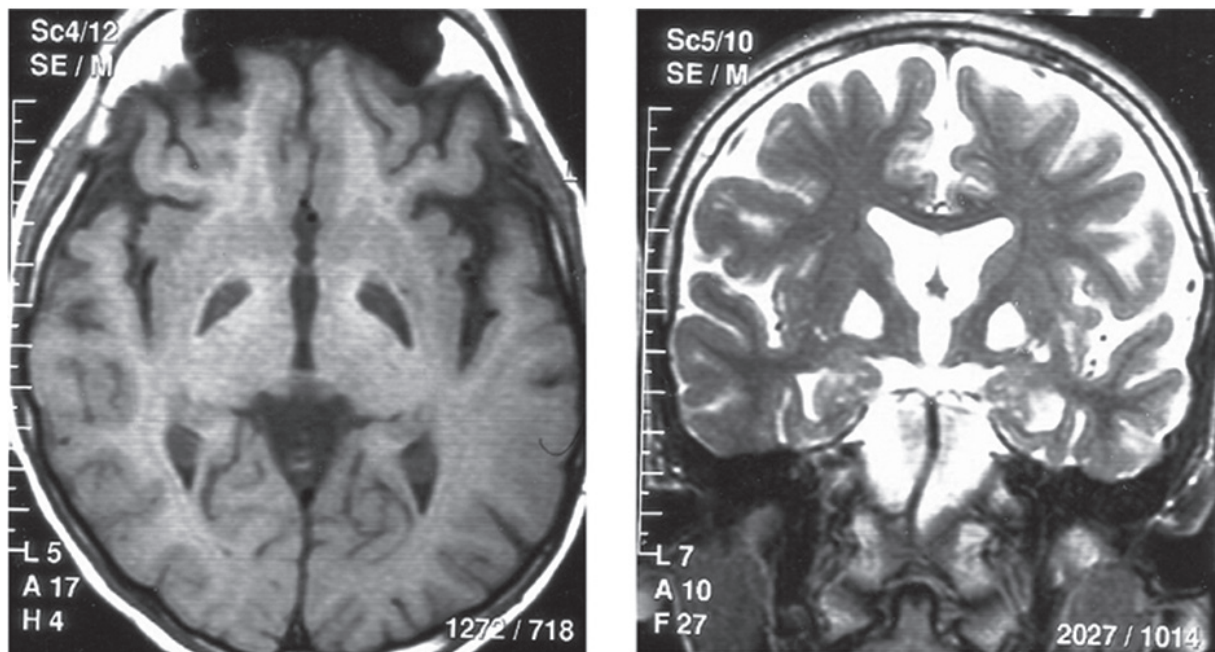


Figura 1. Resonancia magnética cerebral: en T1 hipointensidades bilaterales del núcleo lenticular, con predominio de *globus pallidum*; en T2, hiperintensidades en la misma localización

onda theta cortical difusa permanente. Recibió tratamiento con levodopa-carbidopa, gabapentin, biperideno, diazepam y terapia física; tuvo mejoría parcial de los movimientos extrapiramidales y control de las crisis convulsivas.

Se estabilizó clínicamente con control de los episodios convulsivos, estabilidad hemodinámica; a los cuarenta días del ingreso se le da de alta, con secuelas neurológicas severas, tales como cuadriparesia espástica, pobre control cefálico y distonía de predominio en miembros superiores. El paciente se perdió durante el seguimiento y un año más tarde se evalúa en la consulta externa de neurología infantil, donde encuentran persistencia de la distonía, que se acentúa con los movimientos activos, retracción aquiliana que deforma el pie derecho, dificultades para la protrusión de la lengua y lentitud para la masticación y deglución de alimentos.

Cinco años más tarde es evaluado nuevamente; se evidencia mejoría de la postura luego de corrección quirúrgica del pie equinovaro derecho, bipedestación con apoyo, ante los esfuerzos e intentos de realizar movimientos activos se incrementa la postura distónica tanto en miembros superiores como inferiores (Figura 2). Actualmente recibe toxina botulina de manera periódica, gabapentin y clonazepam.



**Figura 2. Paciente evaluado ambulatoriamente cinco años después de la intoxicación**

## DISCUSIÓN

El mecanismo exacto por el cual se presenta la encefalopatía y el compromiso de los ganglios basales luego de la intoxicación por disulfiram no está claramente establecido; sin embargo, se ha evidenciado que los metabolitos de disulfiram (dietilditiocarbamato y disulfuro de carbono) inhiben la actividad de la enzima dopamina- $\alpha$ -hidroxilasa, lo que conduce a la acumulación de dopamina, con una deficiencia relativa de adrenalina y noradrenalina en el área de los ganglios basales (3, 4). El daño celular mediado por la dopamina induce los efectos excitatorios del glutamato y la muerte celular mediada por el calcio, con incapacidad de eliminar los radicales libres de oxígeno (principalmente en el sistema nigroestriatal) (5-7). Otros autores han descrito que la neurotoxicidad por disulfiram es mediada por disulfuro de carbono, el cual induce una severa microangiopatía y lesiones en los ganglios basales, en particular del globus pallidum y el putamen (8, 9).

En la intoxicación aguda el paciente puede experimentar cefalea, eritema facial, vértigo, náuseas, vómito, dolor abdominal, diarrea, hiperventilación, taquicardia, fiebre, miosis, blefaroespasmos, aliento a acetona o ajo. Puede presentar también efectos cardiacos y hepáticos tales como hepatitis, falla hepática, alteraciones en el electrocardiograma, infarto de miocardio e hipotensión retractaria. La afección del sistema nervioso central incluye síntomas neuropsiquiátricos como catatonía, encefalopatía, ataxia, movimientos disquinéticos, convulsiones, polineuropatía periférica y neuropatía óptica (10-12). En el paciente pediátrico la ataxia, las convulsiones y el coma suceden luego de una ingestión aguda de 2,5-3 g, hasta doce horas después de la ingesta (12, 13). El paciente descrito presentó en las primeras veinticuatro horas síntomas gastrointestinales seguidos de ataxia, encefalopatía, convulsiones y distonía; no se presentó afección hepática, cardíaca, óptica, ni polineuropatía. Se describieron crisis convulsivas focales que luego se generalizaron, su fisiopatología puede ser explicada por el carbono disulfido, un potente metabolito neurotóxico que disminuye el umbral convulsivo, induciendo la deficiencia de piridoxina o alterando los niveles de catecolaminas (13).

En algunos reportes de caso la afección del sistema nervioso central y periférico luego de la intoxicación ha sido reversible (14); no obstante, este paciente presentó como secuela una distonía persistente con limitación importante en sus movimientos, secuela que ha sido descrita solo en dos pacientes pediátricos (15, 16).

El diagnóstico de intoxicación por disulfiram en niños es difícil y puede simular cetoacidosis, con una acidosis desproporcionada al grado de deshidratación o hiperglucemia. Además, el disulfiram no es detectado por los exámenes



de laboratorio convencionales, sus metabólicos pueden ser medidos solamente por técnicas de laboratorio muy específicas. Es depurado rápidamente de la circulación y frecuentemente ni la droga ni sus metabólicos pueden ser detectados, a pesar del uso de pruebas sofisticadas (17). En caso de intoxicación es preciso el análisis de electrolitos que incluya calcio, magnesio y fosfatos, así como niveles de hemoglobina y gases arteriales. En este paciente fue posible detectar en sangre los niveles de disulfiram, ya que se tomaron rápidamente luego de la ingesta; requirió reposición de sulfato de magnesio y gluconato de calcio por hipomagnesemia e hipocalcemia, no hubo alteración de las pruebas hepáticas, ni cetoacidosis.

Dentro de los diagnósticos diferenciales de un niño con inicio súbito de hiperglucemia, cetosis, hipotensión y síntomas extrapiramidales se debería sospechar este tipo de intoxicación (14). El diagnóstico depende principalmente de la historia, los hallazgos clínicos y la evidencia circunstancial (ingestión, exposición laboral, entre otras).

Tanto la tomografía axial computarizada (TAC), como la resonancia magnética, son estudios útiles en la demostración del compromiso del sistema nervioso central en casos de intoxicación por disulfiram, el cual está principalmente confinado al núcleo lenticular (4, 5, 9, 14, 15). Este paciente presentó compromiso del núcleo lenticular en la porción correspondiente al *globus pallidum*.

No existe un tratamiento específico para la toxicidad por disulfiram. El tratamiento involucra el soporte cardiorespiratorio y de la función metabólica en la fase aguda, el de las convulsiones y las manifestaciones extrapiramidales.

En conclusión, se reporta el primer caso en Colombia de un paciente pediátrico con encefalopatía e infarto del *globus pallidum* bilateral, secundarios a intoxicación con disulfiram, con secuelas motoras tipo distonía y espasticidad.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

1. SUH JJ, PETTINATI HM, KAMPMAN KM, O'BRIEN CHP. The Status of Disulfiram A Half of a Century Later. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:290-302.
2. MOHAPATRA S, SAHOO MR, RATH N. Disulfiram-induced neuropathy: a case report. *General Hospital Psychiatry* 2015;37:97.e5-97.e6.
3. ROTHMANN S, OLNEY J. Glutamate and the pathophysiology of hypoxicischemia damage. *Ann Neurol*. 1986;19:105-11.
4. LAPLANE D, ATTAL N, SAURON B, BILLY A DE, DUBOIS B. Lesions of basal ganglia due to disulfiram Neurotoxicity. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1992;55:925-9.
5. RILEY D. Pallidal and putaminal lesions resulting from disulfiram intoxication. *Mov Disord*. 1992;7(2):188.
6. LEMOYNE S, RAEMAKERS J, DAEMS J, HEYTENS L. Delayed and prolonged coma after acute disulfiram overdose. *Acta Neurol Belg*. 2009;109:231-4.
7. KOSTEN TR, WU G, HUANG W, HARDING MJ, HAMON SC, LAPPALAINEN J, NIELSEN DA. Pharmacogenetic randomized trial for cocaine abuse: Disulfiram and dopamine beta hydroxylase. *Biol Psychiatry* 2013;73:219-24.
8. CHUANG WL, HUANG CC, CHEN CJ, HSIEH YC, KUO HC, SHIH TS. Carbon disulfide encephalopathy: Cerebral microangiopathy. *Neurotoxicology* 2007;28:387-93.
9. PARK JW, CHUNG SW, LEE SJ, LEE KS, KIM BS. Selective vulnerability of nigrostriatopallidal dopaminergic pathway after disulfiram intoxication: Two cases with clinical and magnetic resonance study. *Eur J Radiol Extra* 2003;46:1-5.
10. ZARZA B, MARTÍNEZ-CASTRILLO JC, LUQUE M, MASJUAN-VALLEJO J. Acute encephalopathy secondary to treatment with disulfiram. *Rev Neurol*. 2007;45(7):444-5.
11. KULKARNI RR; PRADEE AV; BAIRY BK. Disulfiram-Induced Combined Irreversible Anterior Ischemic Optic Neuropathy and Reversible Peripheral Neuropathy: A Prospective Case Report and Review of the Literature. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2014;25:4.
12. ALHARBI FF, EL-GUEBALY N. The relative safety of disulfiram. *Addict Disord Their Treatment* 2013;12:140-7.
13. Kuffner EK. Disulfiram and disulfiram like reactions. In: Lewis S. Nelson. *Goldfrank's toxicology Emergencies*. 9th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2011. p. 1143-8.
14. SÈZE J DE, CAPARROS-LEFEBVRE D, NKENJUO JB, HURTEVENT JF, PETIT H. Acute and reversible myoclonic encephalopathy, extrapyramidal syndrome, polyneuropathy caused by chronic disulfiram poisoning. *Rev Neurol. (Paris)* 1995 Nov;151(11):667-9.
15. MAHAJAN P, LIEH-LAI MW, SARNAIK A, KOTTAMASU SR. Basal ganglia infarction in a child with disulfiram poisoning. *Pediatrics* 1997;99(4):605-8.
16. MESIWALA AH, LOESER JD. Bilateral globus pallidus infarction secondary to disulfiram ingestion. *Pediatr Neurosurg*. 2001;34(4):224.
17. VYKUNTARAJU KN, RAMALINGAIAH AH. Disulfiram poisoning causing acute encephalopathy. *Indian Pediatr*. 2013;50(9):887-8.