

Síndrome de cefalea y déficit neurológico transitorio con pleocitosis linfocitaria en líquido cefalorraquídeo, caso clínico y revisión de la literatura

Syndrome of transient Headache and Neurological Deficits with cerebrospinal fluid Lymphocytosis: A Case report and review of the literature.

Camilo Romero (1), Karol Rueda (2).

RESUMEN

El síndrome de cefalea asociado a déficit neurológico y linfocitosis en el líquido cefalorraquídeo, HaNDL, por sus siglas en inglés, es una entidad de reciente descripción. Sin embargo ya está incluida en la última clasificación internacional de cefaleas y parece tener una distribución mundial. Presentamos a continuación el primer caso descrito en la literatura latinoamericana para que sus características sean tenidas en cuenta en el abordaje diagnóstico de las cefaleas.

PALABRAS CLAVE: HaNDL, cefalea, déficit neurológico, linfocitosis, pseudomigraña (DeCS).

SUMMARY

The syndrome of transient headache and neurologic deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis, HaNDL, is a recently described entity. However, it's already included in the last international classification of headaches disorders (ICHD 3rd edition beta version) and seems to have a worldwide distribution. We describe the first case in Latin American literature, so its clinical features are taken into account in the diagnostic approach of headaches syndromes.

KEY WORDS: HaNDL, transient neurologic deficits, CSF lymphocytosis, pseudomigraine (MeSH).

INTRODUCCIÓN

El síndrome de cefalea asociado a déficit neurológico y linfocitosis en el líquido cefalorraquídeo, HaNDL, se caracteriza por ataques de dolor, asociados a síntomas neurológicos focales y pleocitosis linfocitaria en LCR; es considerado como un trastorno de curso benigno por su carácter reversible y autolimitado. Se desconoce a ciencia cierta la incidencia de la enfermedad, se ha descrito en la literatura en reportes y algunas series de caso. Se desconoce a ciencia cierta su fisiopatología, sin embargo hay descritas varias teorías acerca de su etiopatogenia. Hasta el momento no se han descrito estrategias farmacológicas específicas para emplear en esta entidad.

Presentación de caso

Hombre de 47 años de edad quien se encontraba de vacaciones en el estado de Florida, Estados Unidos. Como únicos antecedentes registra dislipidemia y de enfermedad ácido péptica sin tratamiento, debuta con un primer episodio de cefalea global tipo opresiva de moderada intensidad, acompañado de un estado confusional con dificultad para la orientación espacial y temporal. El paciente ingiere un analgésico común y el episodio se resuelve en 4 horas sin secuelas. Dos días después presenta un segundo episodio de cefalea global tipo pulsátil moderada a intensa, en esta oportunidad acompañada de dificultad para la emisión del lenguaje. Acude al servicio de urgencias en donde hospitalizan e

(1) Neurólogo. Unidad neurociencias; Fundación Cardioinfantil; Clínica del Country; Bogotá DC, Colombia.

(2) Residente Neurología. Universidad del Rosario; Fundación Cardioinfantil; Bogotá DC, Colombia.

inician. El episodio dura 6 horas sin déficit residual. Dentro de los estudios se incluyen cuadro hemático, electrolitos, glicemia, perfil lipídico, electrocardiograma, ecocardiograma transtorácico, tomografía de cráneo simple y doppler arterial de vasos de cuello. Según reporte de resumen de historia clínica se encuentran todos dentro de límites normales, el cuadro se interpreta como una isquemia cerebral transitoria y se da salida con antiagregación plaquetaria y estatina. Dos días después presenta un tercer episodio de cefalea intensa global tipo opresivo acompañado de dificultad para la emisión del lenguaje y síntomas sensitivos tipo parestesia e hipostesia de tres extremidades. El paciente nuevamente consulta, sin embargo solicita salida voluntaria y se traslada a Bogotá; una vez llega, se dirige inmediatamente a nuestra institución, donde es encontrado asintomático y con examen neurológico normal, sin embargo por la descripción clínica de los eventos, consideramos prudente hospitalizar para estudios adicionales. Se realiza angioresonancia magnética cerebral simple y contrastada, laboratorios de hematología y química sanguínea que se encuentran dentro de límites normales. Posteriormente y bajo la sospecha de un HaNDL o una meningoencefalitis se realiza punción lumbar encontrando presión de apertura del líquido cefalorraquídeo (LCR) normal, pleocitosis (88 células) a expensas de linfocitos (98%) con hiperproteorraquia, sin hipoglucoorraquia, con estudios para causas infecciosas y autoinmunes negativas (Se incluyó BK, VDRL, tinta china, coloración gram, Ag para criptococo y PCR para Herpes I y II. En suero se solicitó anticuerpos antinucleares (ANAS), anticuerpos nucleares extractables totales (ENAS) y enzima convertidora de angiotensina (ECA) los cuales también fueron negativos. Dentro del estudio también se incluyó una radiografía de tórax que estaba dentro de límites normales. Al descartar otras entidades nosológicas se considero el diagnóstico de HANDL, se indicó tratamiento con nimodipino 60 mg cada 8 horas. El paciente presenta leve cefalea postural ortostática en la hospitalización para lo cual se agrega AINES y se indica reposo. La cefalea postural resuelve en 48 horas y se da salida con nimodipino 60 mg cada 8 horas por un mes. Dos meses posteriores a su egreso paciente no ha presentado nuevos episodios de cefalea o déficit neurológico y se encuentra asintomático.

DISCUSIÓN

El síndrome de cefalea y déficit neurológico transitorio con pleocitosis linfocitaria en líquido cefalorraquídeo (LCR), conocido por su siglas en inglés HaNDL, fue descrito por primera vez en 1981 por Bartleson y col, en siete pacientes sin antecedente de migraña, que experimentaron ataques de dolor similares a migraña, de carácter pulsátil, intensidad severa, de presentación episódica, precedidos por alteraciones sensitivas, motoras, del habla o visuales,

acompañadas de pleocitosis de predominio linfocitario, aumento de proteínas y presión de apertura elevada. Los siete pacientes se recuperaron completamente (1). A partir de 1995 Berg y col, acuñan el término HaNDL y proponen los primeros criterios diagnósticos de esta entidad (2). Actualmente se define como un trastorno autolimitado de cefalea intensa, de curso benigno, caracterizado por ataques de dolor moderados a intensos, con síntomas neurológicos transitorios y pleocitosis (3).

En la clasificación internacional de cefaleas, tercera edición publicada en 2013 (7.3.5 Syndrome of transient Headache and Neurological Deficits with cerebrospinal fluid Lymphocytosis (HaNDL)) (4), se describe como: Episodios de dolor de cabeza tipo migraña (típicamente 1-12) acompañada de déficit neurológico (Incluye hemiparestesia, hemiparesia, disfasia y/o síntomas visuales positivos), que dura varias horas, con presencia de linfocitosis y resolución espontánea en 3 meses. Los criterios diagnósticos se resumen en la tabla 1.

Si bien la cefalea es un componente importante, incluso esta podría estar ausente o ser leve, y el déficit focal puede presentarse antes, durante o después del dolor (3). A pesar de considerarse una entidad benigna, existen reportes de caso donde los síntomas neurológicos no siempre revierten y pueden existir lesiones secuelas (5).

El mecanismo exacto que explica el síndrome HaNDL es desconocido. Desde su descripción varias teorías han sido sugeridas. Gómez-Aranda y col, proponen la presencia de infección viral que induce una inflamación aséptica de

Tabla 1. Criterios diagnósticos ICHD-3.

- A. Episodios de cefalea similares a migraña que cumplan los criterios B y C
- B. Ambos de los siguientes:
 1. Acompañado o precedido por la aparición de al menos una de los siguientes síntomas neurológicos > 4 horas
 - a) Hemiparestesia
 - b) Disfasia
 - c) Hemiparesia
 2. Asociado a pleocitosis linfocítica (> 15 leucocitos por ml), con estudios etiológicos negativos
- C. Relación causal demostrada por uno o ambas de las siguientes:
 1. La cefalea y los síntomas neurológicos se desarrollan o empeoran en relación temporal con la pleocitosis del LCR.
 2. La cefalea y los síntomas neurológicos mejoran en paralelo a la mejoría de la linfocitosis.
- D. No se explica mejor por otro diagnóstico del ICHD-3.

la vasculatura leptomeníngea; Sekul y col, sugieren activación humoral del sistema inmune, que podría explicar el dolor de cabeza y la linfocitosis en LCR. Para explicar el déficit neurológico focal, entre otras teorías, se propone la presencia de inflamación en el sistema vascular meníngeo que se asemeja a la “cortical spreading depression” descrita en migraña (6). Estudios imagenológicos funcionales, han demostrado hipoperfusión global con patrón de oligoemia benigna más que isquemia (7, 8). En donde no siempre existe correlación con el área hipoperfundida y la manifestación clínica focal (9).

El diagnóstico diferencial de HaNDL es amplio (tabla 2) y abarca migraña hemipléjica familiar, neurosífilis, infección por citomegalovirus (CMV), encefalitis herpética, vasculitis del sistema nervioso central y meningitis entre otras descritas (10-12). Existen reportes de caso que mimetizan infartos cerebrales agudos que debutan sin cefalea, que han sido llevados a trombolisis endovenosa, con imágenes cerebrales normales que descartan patología vascular isquémica (13). También se han descrito, como en el caso de nuestro paciente, debut con síndromes confusionales y cefalea, aún no incluido como manifestación dentro de los criterios diagnósticos (14, 15). Si bien se conoce como entidad benigna, existen también reportes de caso con presentación asociada a elevación de la presión intracraneana con papiledema y parálisis de VI par, que han requerido de manejo médico agresivo para evitar secuelas a largo plazo (16). Por lo tanto siempre se requiere de un estudio acucioso y es considerado actualmente, un diagnóstico de exclusión

Dado que tradicionalmente el síndrome HaNDL se ha considerado como una condición benigna y autolimitada, su intervención terapéutica se reduce al manejo sintomático del dolor (17). Sin embargo es de resaltar que los síntomas neurológicos focales (motores, lenguaje y visuales) durante las crisis, son dramáticos y nunca deben ser considerados reversibles, al menos en el primer episodio, algunos pacientes con HaNDL presentan secuelas neurológicas permanentes o prolongadas, por los que dichas manifestaciones nunca deben ser subestimados y debería establecerse una intervención precoz (3).

A pesar de la poca evidencia acerca de su etiopatogenia, con la teoría de hipoperfusión cerebral, algunos autores apoyan el uso empírico de nimodipino y sulfato de magnesio como estrategia neuroprotectora, con un régimen similar al utilizado en el vasoespasma cerebral, por al menos 3 semanas (3, 18).

En conclusión, el síndrome HaNDL constituye un reto diagnóstico en el servicio de urgencias, su principal diagnóstico diferencial es el infarto isquémico agudo, por lo que a pesar de su condición reversible nunca debe dejar de proporcionarse la mejor opción terapéutica al ingreso del paciente a la sala de urgencias.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan no tener conflictos de intereses en este estudio.

Tabla 2. Diagnóstico diferencial síndrome HaNDL.

ACV isquémico agudo
Accidente isquémico transitorio
Migraña hemipléjica familiar
Enfermedad de Lyme
Neurosífilis
Infección por citomegalovirus (CMV)
Neurobrucelosis
Aracnoiditis granulomatosa
Aracnoiditis neoplásicas
Encefalitis herpética
Vasculitis del SNC
Meningitis (incluyendo relacionada con el VIH)
Infección por mycoplasma en SNC
Meningitis de Mollaret
Neurolúpus

REFERENCIAS

- Bartleson J, Swanson JW, Whisnant JP. A migrainous syndrome with cerebrospinal fluid pleocytosis. *Neurology*. 1981; 31:1257-62.
- Berg MJ, Williams LS. The transient syndrome of headache with neurologic deficits and CSF lymphocytosis. *Neurology*. 1995; 45: 1648-54.
- Valença M, A. de Oliveira D, Hugo André de L. Martins, H. Alice in Wonderland Syndrome, Burning Mouth Syndrome, Cold Stimulus Headache, and HaNDL: Narrative Review. *Headache*. 2015;55:1233-48.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33:629-808.

5. Morrison DG, Phuah HK, Reddy AT, Dure LS, Kline LB. Ophthalmologic involvement in the syndrome of headache, neurologic deficits, and cerebrospinal fluid lymphocytosis. *Ophthalmology*. 2003;110:115-118.
6. García Barragán N, Guillán M, Zarza B, González C, De Felipe Mimbres A, De Leciñama MA, Masjuan J. Focal CT hypoperfusion in HaNDL. *J Neurol*. 2012; 259:1755-7.
7. Segura T, Hernandez-Fernandez F, Sanchez-Ayaso P, Lozano E, Abad L. Usefulness of multimodal MR imaging in the differential diagnosis of HaNDL and acute ischemic stroke. *BMC Neurology*. 2010, 10:120.
8. Vallet AE, Desestret V, Tahon F, Cho TH, Nighoghossian N. Acute Perfusion MR Imaging in a HaNDL-Like Syndrome. *Cerebrovasc Dis* 2010;29:98-100.
9. Barón J, Mulero P, Pedraza MI, Gamazo C, de la Cruz C, Ruiz M, Ayuso M, Cebrián MC, García-Talavera P, Marco J, Guerrero AL. HaNDL syndrome: Correlation between focal deficits topography and EEG or SPECT abnormalities in a series of 5 new cases. *Neurología*. 2016 Jun;31(5):305-10.
10. Emond H, Schnorf H, Poloni C, Vulliemoz S, Lalive PH. Syndrome of transient headache and neurological deficits with CSF lymphocytosis (HaNDL) associated with recent human herpesvirus-6 infection. *Cephalalgia*. 2009;29(4):487-91.
11. Cifelli A, Vaithianathar L. Syndrome of transient Headache and Neurological Deficits with cerebrospinal fluid Lymphocytosis (HaNDL). *BMJ Case Reports*. 2011; 10: 1-5.
12. Balbuena MS, Arpa-Gutierrez FJ. Pseudomigraine with cerebrospinal fluid pleocytosis or syndrome of headache, temporary neurological deficit and cerebrospinal fluid. A historical review. *Rev Neurol*. 2007;45(10):624-30.
13. Krause T, Nolte CH. The syndrome of transient headache and neurological deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL) as an acute ischemic stroke mimic leading to systemic thrombolysis: a case report. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012;114(6):689-90.
14. Martínez-Velasco E, Mulero P, Barón J, Amer M, Guerrero AL. Confusional state in HaNDL syndrome: an uncommon clinical manifestation. *Neurol Sci* (2016) 37:483-485.
15. Frediani F, Bussone G. Confusional state as first symptom of HaNDL síndrome. *Neurol Sci*. 2015;36 Suppl 1:71-4.
16. Babi MA, Applebee A, Shapiro R, Waheed W. Syndrome of transient headache and neurologic deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis presenting as acute neurological emergencies. *Cephalalgia*. 2017;37(3):284-89.
17. Martín-Cascón M, Villaverde-González R, Espinosa-Parra FJ, Meseguer-Noguera R. Syndrome of transient headache and neurologic deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL). *Rev Clin Esp*. 2015;215(4):246-7.
18. Athar MK, Levine JM. Treatment options for cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurotherapeutics*. 2012;9:37-43.