

Comunicaciones breves

Migraña tipo SUNCT: presentación de un caso juvenil con buena respuesta al tratamiento con topiramato*SUNCT syndrome (short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing): a rare case in a paediatric patient with favourable response to topiramate*

Dr. Gabriel H. Martino*

RESUMEN

El síndrome SUNCT (cefalea neuralgiforme de corta duración con inyección conjuntival y lagrimeo, por su acrónimo en inglés) es un raro cuadro que combina las características clínicas de tres de las cuatro cefaleas primarias descriptas, es decir: migraña, neuralgia y presentación en salvas.

Virtualmente resistente a los analgésicos y antimigrañosos más utilizados, su enfoque terapéutico es un desafío para cualquier especialista.

Se expone aquí un seguimiento con evaluación del impacto en la calidad de vida del paciente a través del MIDAS, un puntaje validado, y una propuesta terapéutica para estos raros casos.

Palabras clave: migrañas atípicas, síndrome SUNCT, migrañas neuralgiformes, calidad de vida en migraña.

SUMMARY

SUNCT Syndrome (short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing) combines neuralgic, migraineous and autonomic headaches, three of four primary ones described in the International Classification of the IHS (International Headache Society).

This work describes a paediatric case evaluated under MIDAS score in which a new therapeutic approach with topiramate (TPM) was used.

Key words: SUNCT syndrome, atypical migraine, QOL in migraine.

INTRODUCCIÓN

El síndrome SUNCT (cefalea neuralgiforme de corta duración con inyección conjuntival y lagrimeo) es un raro cuadro que combina cefaleas con características migrañosas, neuralgias y presentación en salvas.¹

Raro en la adultez y muy raro en la etapa infanto-juvenil, la prevalencia de este síndrome está actual-

mente en discusión, toda vez que la bibliografía parece señalar que su aparición no es extraordinaria en los infantes y jóvenes, como se suponía.^{2,3}

Su enfoque terapéutico es un desafío para cualquier especialista, dado que es virtualmente resistente a los analgésicos y antimigrañosos más utilizados. En nuestro caso, teniendo en cuenta algunas referencias previas, nos inclinamos por el uso de topiramato (TPM) luego de agotar los intentos con las drogas habituales o de primera instancia.⁴

Para mensurar el grado de deterioro de la calidad de vida del paciente y su mejoría, se utilizó un instrumento validado como el Puntaje de Discapacidad para Migraña (MIDAS por sus iniciales en inglés).⁵

DISCUSIÓN E IDENTIFICACIÓN NOSOLÓGICA

Las características clínicas del síndrome SUNCT fueron delineadas por Sjåastad, en 1989,⁶ y aceptadas en 1991 por la Sociedad Internacional de las Cefaleas (IHS por sus iniciales en inglés):

- Dolor unilateral en área periocular.
- Paroxismos de 15-120 segundos de duración.
- Comienzo agudo, no pulsátil, de tipo neurálgico.
- Intensidad variable, de moderada a grave, pero no intolerable.
- Ataques acompañados de inyección conjuntival, lagrimeo y rinorrea variable u obstrucción nasal ipsilateral.
- Los ataques pueden ser precipitados por la estimulación de zonas cutáneas gatillo, masticación, tos, estornudo, movimientos rápidos oculares o movimientos cervicocefálicos bruscos.
- Aparición de los ataques en ciclos o períodos, similares a la cefalea en salvas pero con menor regularidad.
- Cefaleas hemicraneales pulsátiles de características migrañosas.
- Preponderancia masculina (8:1).

* Sección Cefaleas, Unidad de Neurología.
Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde".
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dr. G. Martino
martinogh@intramed.net.ar

Recibido: 8-8-2007
Aceptado: 7-11-2007

La clasificación revisada de la IHS (2004)⁷ establece los siguientes criterios diagnósticos:

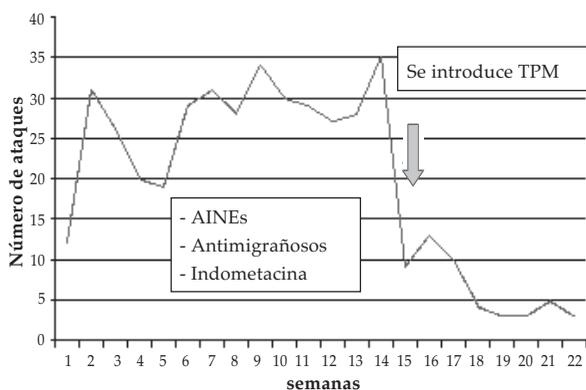
- A. Al menos 20 ataques que cumplan los criterios B-D.
- B. Ataques de dolor unilateral, localizados en región orbitaria, supraorbitaria o temporal, de tipo punzante o pulsátil y de una duración comprendida entre 5 y 240 segundos.
- C. El dolor se acompaña por inyección conjuntival y lagrimeo.
- D. Frecuencia de ataques que oscila en 3-200 por día.
- E. No es atribuible a otro trastorno.

Pese a algunos informes de SUNCT asociado a malformaciones arteriovenosas, existen suficientes datos para considerar a este raro síndrome como una cefalea primaria.

Los diagnósticos diferenciales son los siguientes:

- Neuralgia del V par craneal (1ª rama): en primera instancia este cuadro con afectación aislada de una rama es infrecuente. En segundo término, en la neuralgia no hay fenómeno productivo ocular ostensible y, en tercer lugar, la respuesta a la cartamazepina en el SUNCT es pobre o nula.
- Cefalea en salvas: comparte cierta periodicidad y el fenómeno ocular profuso pero jamás dura segundos y, nuevamente, el dolor es intenso y sostenido. Los episodios rara vez exceden los 4 por día, contra las numerosas crisis de este cuadro doloroso neuralgiforme.

GRÁFICO 1. Número de accesos dolorosos en relación a diferentes tratamientos



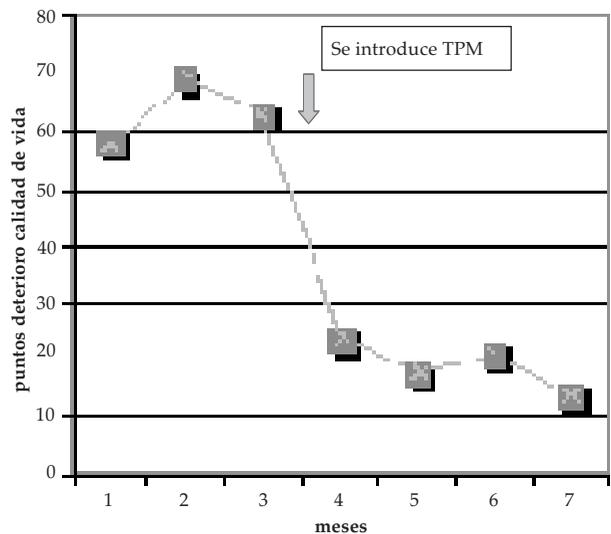
PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de 17 años, sexo masculino; consulta por presentar reiterados accesos dolorosos caracterizados por hemicrania pulsátil, dolor urente de tipo neurálgico en área frontal y retroorbitaria y fenómenos productivos autonómicos homolaterales (rinorrea y lagrimeo).

Los episodios eran de corta duración (de 45 segundos a 5 minutos), reiterados, subintrantes, postraban al paciente y deterioraban sensiblemente su actividad diaria y su vigilia. Ocasionalmente se acompañaban de vómitos. Este cuadro presentaba, al momento del ingreso en nuestro servicio, 6 semanas de evolución; el tratamiento analgésico y antimigrañoso había sido totalmente ineficaz. Examen neurológico intercrítico normal. Valoración oftalmológica y otorrinolaringológica normales. Psicodiagnóstico y perfil de personalidad sin elementos remarcables. Se efectuaron neuroimágenes (RMN/RMN angiográfica), que fueron normales. Se empleó indometacina, con muy pobres resultados. Los indicadores de calidad de vida y el calendario de cefaleas mostraban un importante deterioro (Gráfico 1).

Se decidió usar entonces alguno de los fármacos que cumplen un rol de estabilizadores de membrana, como el grupo de drogas antiepilépticas (DAE) relativamente nuevas, entre las cuales se eligió el topiramato (TPM). Tal decisión tuvo en cuenta informes sobre indicios de eficacia en el

GRÁFICO 2. Puntaje MIDAS en relación a diferentes tratamientos



tratamiento del SUNCT⁸ y su mejor perfil de bioseguridad, respecto de los otros agentes (gabapentín, lamotrigina). Se comenzó con 25 mg/d en una sola toma nocturna hasta llegar a 75 mg/d con idéntica posología.

La introducción del TPM en el esquema redunda en una reducción parcial importante (50-75%, no completa) de los episodios, con una evidente mejoría de la calidad de vida del paciente documentada por el MIDAS (Gráfico 2), instrumento que si bien no fue desarrollado específicamente para el seguimiento de este cuadro permite valorar, mediante una escala global, el compromiso diario del paciente afectado.

COMENTARIO

La peculiar presentación de este síndrome debe obligar a descartar una etiología secundaria y, ante el fracaso de las opciones terapéuticas convencionales, considerar el uso de estabilizantes de la membrana celular como algunas DAE de reciente desarrollo. Hasta donde sabemos, este es el primer caso juvenil descrito en la Argentina.

También se destaca la necesidad de medir con evaluaciones estandarizadas el compromiso de los

pacientes y su eventual mejoría para objetivar resultados terapéuticos ante síndromes de tan difícil tratamiento, como el presentado. ■

BIBLIOGRAFÍA

- Goadsby PJ, Lipton RB. A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short-lasting headaches with autonomic feature, including new cases. *Brain* 1997; 120 (Pt 1):193-209.
- Sekhara T, Pelc K, Mewasingh LD, Boucquey D, Dan B. Pediatric SUNCT Syndrome. *Pediatr Neurol* 2005; 33(3):206-7.
- D'Andrea G, Granella F. SUNCT syndrome: the first case in childhood. Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing. *Cephalalgia* 2001; 21(6):701-2.
- Pareja JA, Cuadrado ML. SUNCT: an update. *Expert Opin. Pharmacother* (2005); 6(4): 591-599.
- Stewart WF, Lipton RB, et al. An international study to assess reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score. *Neurology* 1999; 53(5):988-994.
- Sjåastad O, Saunte C, Salvesen R, et al. Shortlasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection, tearing, sweating and rhinorrhea. *Cephalalgia* 1989; 9: 147-156.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd ed. *Cephalalgia* 2004; 24 (suppl 1): 9-160.
- Matharu M S, Boes C J, Goadsby P J. SUNCT Syndrome: prolonged attacks, refractoriness and response to topiramate. *Neurology* 2002; 58:1307.

Dermatopatía asociada a leucoencefalopatía posterior reversible inducida por levamisol

Dermatopathy associated with levamisole-induced reversible posterior leukoencephalopathy

Dras. María del C. Boente*, Hilda Bibas Bonet** y Norma B. Primc*

RESUMEN

Levamisol es una droga antihelmíntica con propiedades inmunomoduladoras que estimula la formación de anticuerpos y aumenta la respuesta T, la respuesta neutrofílica y la quimiotaxis. Se utiliza en dermatología para el tratamiento de verrugas planas, eritema multiforme, úlceras aftosas, vitíligo y, conjuntamente con prednisolona, en el liquen plano.

Con el uso prolongado del medicamento se han comunicado efectos adversos dermatológicos, como erupciones liquenoides, ulceraciones y vasculitis.

Comunicamos el caso de una niña de 9 años que desarrolló un cuadro de erupción cutánea y leucoencefalopatía reversible con un tratamiento breve de levamisol pero con dosis elevadas.

SUMMARY

Levamisole is an antihelmintic drug that stimulates antibodies formation increasing both T response, and neutrophilic response, and quimiotaxis. It is used in dermatology for the treatment of plane warts, erythema multiforme, aphthous ulcers and, with prednisone, in lichen planus.

With prolonged use this drug has been implicated in adverse dermatological reactions as lichenoid eruptions, ulcers and vasculitis.

We present a 9-years old girl who developed a cutaneous eruption and a reverse leukoencephalopathy with a short treatment but high doses of the drug.

* Servicio de Dermatología.

**Servicio de Neurología.

Hospital del Niño Jesús, Tucumán, Argentina.

Correspondencia:

Dra. María del C. Boente. mboente@arnet.com.ar

Recibido: 18-9-2006

Aceptado: 26-11-2007

INTRODUCCIÓN

Levamisol (Lev) es una droga antihelmíntica con propiedades inmunomoduladoras que estimula la formación de anticuerpos y aumenta la respuesta T, la respuesta neutrofílica y la quimiotaxis.^{1,2} En dermatología suele indicarse para tratar verrugas planas, eritema multiforme, úlceras aftosas, vitíligo y liquen plano.³ La dosis usual es 2,5 mg/kg/día durante 3-4 días seguidos por semana, con una duración de 4-8 semanas. Lev se ha usado como droga de segunda línea para el síndrome nefrótico infantil recurrente y refractario a corticoides,⁴ y asociado a 5-fluoro-uracilo (5-FU) como terapia coadyuvante del carcinoma colónico por su actividad inmunomoduladora.⁵

Se han relatado con escasa frecuencia y con uso prolongado algunos efectos adversos dermatológicos, como erupciones liquenoides, ulceraciones y vasculitis, y otras manifestaciones colaterales como náuseas, dolor abdominal, alteraciones del gusto, artralgias y síndrome pseudogripal.¹⁻³

Presentamos el cuadro clínico de una niña que recibió Lev a dosis no terapéuticas de 7,5 mg/kg/día por un período continuado de 15 días, y desarrolló graves complicaciones dermatológicas y neurológicas con evolución favorable y recuperación *ad integrum*.

HISTORIA CLÍNICA

Paciente de 9 años de edad, sin antecedentes patológicos, atendida en Dermatología por verrugas planas faciales rebeldes a diversos trata-

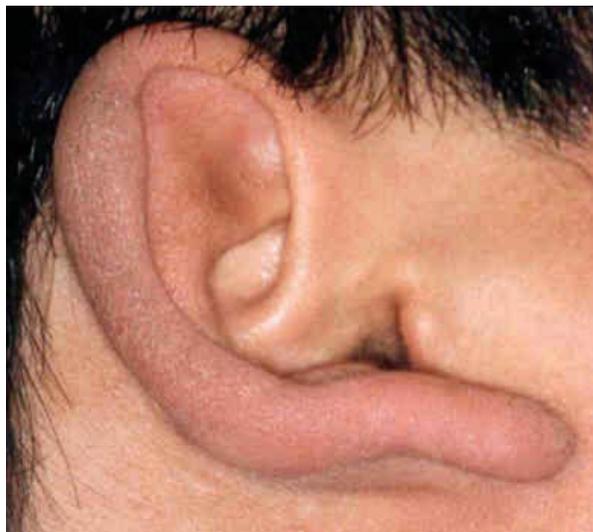
mientos tópicos. Se indicó Lev a dosis de 2,5 mg/kg/día 3 días seguidos por semana, pero, por errónea interpretación parental, recibió 7,5 mg/kg/día diariamente. Al 15º día presentó estado febril y exantema generalizado pruriginoso interpretado como toxicidad medicamentosa, que motivó la suspensión inmediata del Lev. A las dos horas se observó obnubilación progresiva que progresó al estado de coma con aparición de crisis convulsivas generalizadas tónico-clónicas, que determinaron la internación en terapia intensiva con apoyo respiratorio mecánico por depresión respiratoria. Las convulsiones fueron controladas con diazepam y fenitoína según pautas de manejo en la unidad de terapia.

El examen dermatológico al día siguiente reveló exantema morbiliforme en tronco, miembros superiores e inferiores, eritema acral con afectación de palmas, plantas y pabellones auriculares (*Figura 1*), lesiones ulcerativas peribucales y enrojecimiento conjuntival bilateral. A las 48 h recuperó la respiración espontánea y se mostraba soporosa, con movilización espontánea de miembros y respuesta adecuada a estímulos dolorosos, hiperreflexia osteotendinosa generalizada con reflejo cutáneo plantar normal, sin alteración de pares craneanos, pupilas iguales normorreactivas y fundoscopia normal.

En el control dermatológico se apreció exantema heliotropo periorbitario, lesiones eritematoedematosas de patrón reticulado y livedo reticular en miembros y tronco asociados a placas urticariformes figuradas en tronco. Las rutinas en sangre y orina, incluidos los cultivos, fueron normales o negativos. El estudio inmunológico y el colagenograma (factor antinuclear, anticuerpo antidesoxirribonucleico, complemento, anticuerpos antifosfolipídicos y prueba de Coombs) no revelaron alteraciones. El líquido cefalorraquídeo, incoloro, demostró citología y química normales; cultivo, virología y serología negativos. La resonancia magnética nuclear de cerebro (RMN) en secuencia T1 no permitió detectar anomalías, pero los tiempos T2, densidad protónica y FLAIR evidenciaron imágenes hiperintensas en sustancia blanca periventricular, especialmente en regiones frontales y occipitales. No se aplicó medio de contraste (*Figura 2: A, B, C*).

La paciente recuperó su lucidez al 5º día con persistencia de la hiperreflexia osteotendinosa. Al 8º día, con signos generalizados de descamación sin nuevas lesiones dermatológicas, egresó del hospital en excelente estado general. La RMN de control a los 4 meses resultó normal.

FIGURA 1. Lesiones eritemato-violáceas en pabellones auriculares

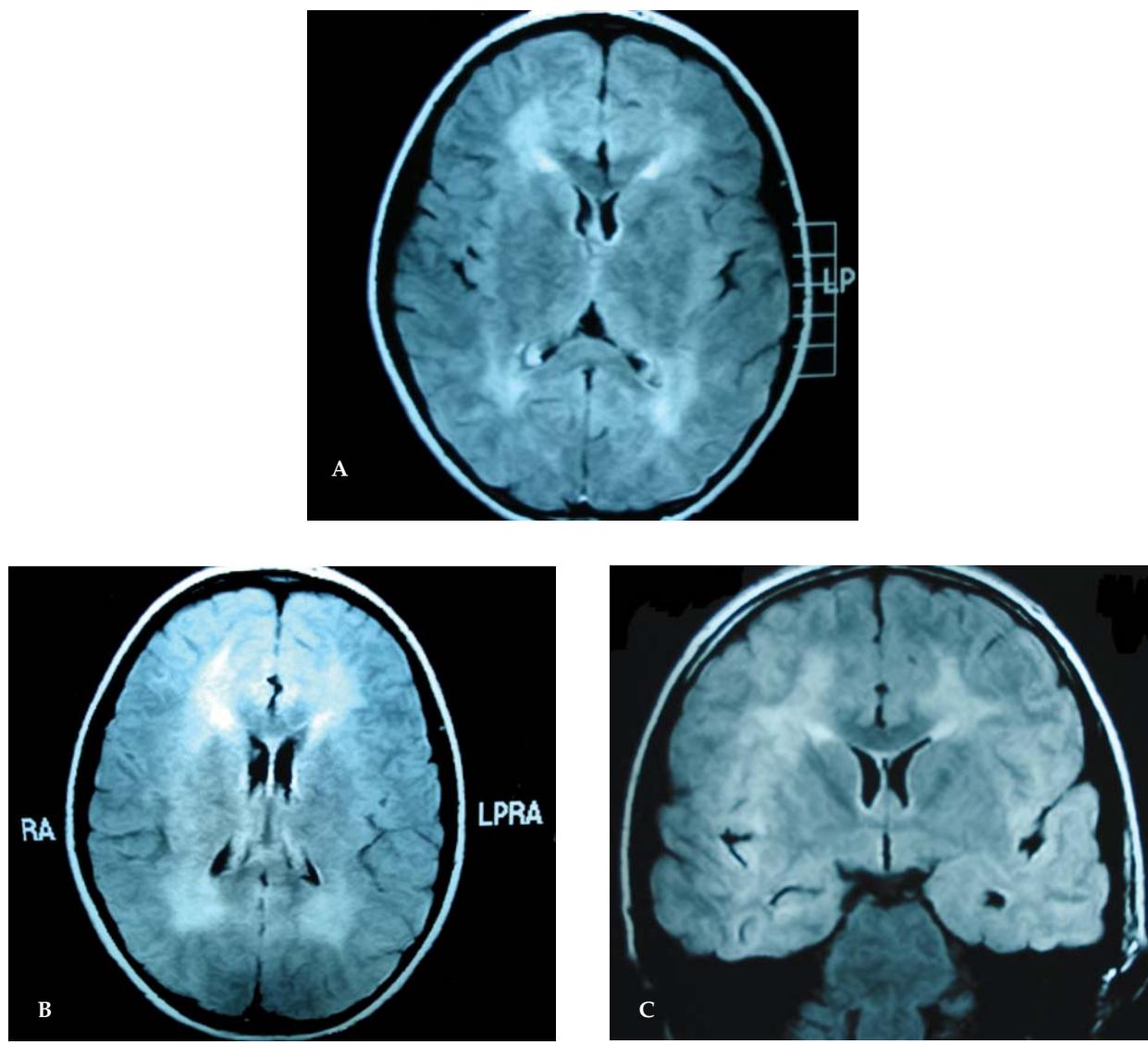


DISCUSIÓN

Rongioletti y colaboradores² comunicaron, en niños con síndrome nefrótico tratados con Lev como coadyuvante de la terapia esteroidea, una vasculopatía particular con púrpura en orejas durante tratamientos prolongados. Algunos pacientes presentaron autoanticuerpos, particularmente pANCA (*perinuclear anti-neutrophil antibodies*), anticuerpos antinucleares, anticoagulante lúpico y prueba de Coombs positiva. Este tipo de vasculitis, a veces seguida de necrosis cutánea, ha sido descrita por varios autores en la población infantil.^{1,6-8}

Nuestra paciente presentó toxicidad al Lev con dosis elevadas durante un breve período caracterizada por exantema morbiliforme que evolucionó a eritema acral con compromiso de pabellones auriculares y, posteriormente, livedo reticular con eritema periorbitario en heliotropo. Las características clínicas remedaban una colagenopatía, pero los datos de laboratorio no demostraron alteraciones compatibles. Aunque la exacta patogénesis de la vasculitis no está totalmente aclarada, se ha sugerido que Lev induciría una alteración inmunológica con inmunocomplejos circulantes y que esta droga

FIGURA 2. RMN en secuencia FLAIR: A, B cortes axiales, C corte coronal: Imágenes hiperintensas en sustancia blanca profunda periventricular, especialmente áreas frontales y occipitales



debería sumarse a la lista de medicamentos capaces de inducir vasculitis por este mecanismo.^{2,6}

Por otra parte, el cuadro neurológico presentado por la niña, hasta ese momento normal, recuerda al de una encefalopatía aguda grave con estado de coma y convulsiones e imágenes de RMN compatibles con el diagnóstico de leucoencefalopatía. Esta sintomatología junto a las neuroimágenes de afectación de la sustancia blanca en el contexto de un tratamiento reciente con dosis altas de Lev no elimina totalmente los diagnósticos diferenciales, pero prioriza la atención hacia la neurotoxicidad del fármaco empleado. La encefalitis viral fue descartada por normalidad del LCR y negatividad de la serología. Los hallazgos normales o negativos de laboratorio debilitaron la posibilidad de cuadro dismetabólico o afección sistémica por colagenopatía. No existían antecedentes de infección viral o vacunaciones ni las imágenes eran compatibles con encefalomiелitis diseminada aguda, que suele presentarse con lesiones de más de 1-2 cm de tamaño, focales o multifocales, asimétricas, hiperintensas en T2 y FLAIR en sustancia blanca supratentorial e infratentorial, con frecuente compromiso de la sustancia gris, especialmente ganglios basales y tálamos de manera simétrica.⁹ La leucoencefalopatía multifocal, habitualmente progresiva, revela lesiones en sustancia blanca, pero también en cuerpo caloso y sustancia gris, y se presenta en un huésped inmunocomprometido o inmunosuprimido. Este cuadro de tipo desmielinizante ha sido descrito en pacientes adultos tratados por carcinoma de colon con Lev.¹⁰

Hasta el momento, y en la bibliografía a nuestro alcance, no ha sido mencionado en la edad pediátrica un síndrome agudo con características de encefalopatía inducido por Lev, como el de nuestra paciente. Los hallazgos clínicos, las manifestaciones neurorradiológicas y la condición de reversibilidad orientaron el diagnóstico hacia leucoencefalopatía posterior reversible (LPR). La LPR fue descrita en 1996 por Hinchey et al.¹¹ en una serie de 15 pacientes que presentaron un síndrome neurológico caracterizado por cefalea, trastornos visuales, depresión del sensorio y convulsiones asociadas con neuroimágenes de leucoencefalopatía, predominantemente en zonas parieto-occipitales. Del total, ocho se encontraban recibiendo tratamiento inmunosupresor con ciclosporina o tacrolimus por trasplante de órganos, los siete restantes habían presentado una abrupta elevación de la tensión arterial por eclampsia o enfermedad renal hipertensiva. Con la suspensión del fármaco inmunosupresor o la instauración de tratamiento antihipertensivo se

comprobó remisión de la sintomatología neurológica en dos semanas junto a la normalización de las neuroimágenes. La LPR también se ha asociado en la edad pediátrica a otros agentes inmunosupresores y quimioterápicos (cisplatino, metotrexato, interferón alfa, citarabina, fludarabina), al trasplante de médula ósea, riñón e hígado, a enfermedades hematológicas (púrpura trombocitopénica idiopática, síndrome urémico hemolítico, anemia de células falciformes), vasculitis sistémica, porfiria aguda intermitente y al tratamiento con eritropoyetina.¹²⁻¹⁴

Desde el punto de vista fisiopatogénico, su origen multifactorial sugiere que podrían estar implicados diferentes mecanismos. En relación a la hipertensión arterial, se postula la aparición de edema vasogénico con ruptura de la barrera hematoencefálica y aparición de trasudado de fluido dentro del parénquima cerebral por pérdida del mecanismo autorregulatorio del flujo sanguíneo cerebral. En relación a la influencia de los fármacos involucrados, se considera que ejercerían un efecto tóxico directo sobre el endotelio vascular que favorecería la extravasación de líquido en la sustancia blanca.^{11,12,14}

El diagnóstico se basa tanto en la clínica como en los hallazgos neurorradiológicos consistentes en imágenes tomográficas hipodensas en las áreas afectadas, y en la RMN, imágenes hiperintensas en T2 y FLAIR, generalmente bilaterales, corticales y subcorticales, que afecta las regiones posteriores de lóbulos occipitales, parietales y temporales.^{11,12} En algunas publicaciones se ha cuestionado el término LPR, por no ser la afección privativa de la sustancia blanca, ya que ocasionalmente pueden participar ganglios basales, tronco encefálico y cerebelo, como así también las lesiones pueden extenderse a lóbulos frontales, como ocurriera en nuestra paciente.^{12,14,15}

Para finalizar, este caso clínico ilustra la indiscutible toxicidad del Lev, que en dosis altas ha sido capaz de provocar una dermatopatía grave asociada a LPR. Consideramos útil describir este aspecto desfavorable y poco conocido para inducir una pronta sospecha por parte del pediatra en pacientes que reciban dicha medicación. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Powell J, Grech H, Holder J. A boy with cutaneous necrosis occurring during treatment with levamisole. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27:32-33.
2. Rongioletti F, Ghio L, Ginevri F, et al. Purpura of the ears: a distinctive vasculopathy with circulating autoantibodies complicating long-term treatment with levamisole in children. *Br J Dermatol* 1999; 140:948-951.

3. Agarwal S, Ramam M, Sharma VK, et al. A randomized placebo-controlled double blind study of levamisole in the treatment of limited and slowly spreading vitiligo. *Br J Dermatol* 2005; 153:163-166.
4. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003; 362:629-639.
5. Stevenson HC, Green I, Hamilton JM, et al. Levamisole: known effects on the immune system, clinical results, and future applications to the treatment of cancer. *J Clin Oncol* 1991; 9:2052-2066.
6. Bagga A, Hari P. Levamisole-induced vasculitis. *Pediatr Nephrol* 2001; 14:1057-1058.
7. Menni S, Pistrutto G, Gianoti R, et al. Ear lobe bilateral necrosis by levamisole-induced occlusive vasculitis in a pediatric patient. *Pediatr Dermatol* 1997; 14: 477-479.
8. Macfarlane DG, Bacon PA. Levamisole-induced vasculitis due to circulating immune complexes. *BMJ* 1978; 1:408.
9. Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J, Hahn JS. For the International Pediatric MS Study Group. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 2007; 68(Suppl 2):S23-S36.
10. Kimmel DW, Wijdicks EFM, Rodríguez M. Multifocal inflammatory leukoencephalopathy associated with levamisole therapy. *Neurology* 1995; 45:374-376.
11. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996; 334:494-500.
12. Alurralde AM, Di Egidio M, Sainar R, et al. Leucoencefalopatía posterior reversible: descripción de un caso y revisión de la fisiopatología basada en hallazgos neurorradiológicos. *Rev Neurol* 2004; 38:541-544.
13. Onder AM, López R, Teomete U, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in the pediatric population. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:1921-1929.
14. García Martín G, Serrano Castro V, García Carrasco E, Romero Acebal M. Leucoencefalopatía posterior reversible: ¿debe ser la localización un factor definitorio? *Neurología* 2007; 22:122-125.
15. Stott VL, Hurrell MA, Anderson TJ. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: a misnomer reviewed. *Intern Med J* 2005; 35:83-90.