

Neuroborreliosis en un paciente con parálisis supranuclear progresiva: ¿asociación o causa?

J.M. García-Moreno, G. Izquierdo, J. Chacón, S. Angulo^a, M.V. Borobio^b

Resumen. Introducción. Los cuadros neurológicos adscritos al estadio tardío de la enfermedad de Lyme son múltiples, desde la ceguera hasta crisis epilépticas, AVC, trastornos extrapiramidales, esclerosis lateral amiotrófica, pudiendo ser la demencia otra forma de presentación de una infección crónica por *Borrelia burgdorferi* (Bb). La parálisis supranuclear progresiva (PSP), una enfermedad de etiología desconocida, considerada como la causa más frecuente del síndrome de parkinsonismo-plus y uno de cuyos síntomas es la demencia, nunca ha sido nombrada dentro de estos diagnósticos diferenciales. Caso clínico. Presentamos el caso de un varón de 78 años de edad con deterioro mental subagudo, serología positiva a Bb en suero y LCR, y datos clínicos y epidemiológicos compatibles con enfermedad de Lyme y negatividad para el resto de pruebas complementarias realizadas, que sintómicamente podría corresponder a dicha entidad y que mejoró tras ser tratado con ceftriaxona. Conclusiones. Exponemos los interrogantes sobre la etiopatogenia de la PSP y planteamos como hipótesis etiológica de este caso una infección por Bb, apoyándonos en las propias creencias de los descubridores de la enfermedad y a la luz de los hallazgos neuropatológicos que han revelado Bb en sustancia negra del mesencéfalo y la existencia de un modelo animal en el que la Bb manifiesta una especial apetencia para colonizar estructuras subtentoriales [REV NEUROL 1997; 25: 1919-21].

Palabras clave. *Borrelia burgdorferi*. Demencia. Enfermedad de Lyme. Parálisis supranuclear progresiva.

Summary. Introduction. Many different neurological conditions may be seen in the later stages of Lyme's Disease, such as blindness, epileptic crises, CVA, extrapyramidal disorders, amyotrophic lateral sclerosis, and dementia may be yet another form of presentation of chronic infection due to *Borrelia burgdorferi* (Bb). Progressive Supranuclear Paralysis (PSP), a disorder of unknown aetiology, considered to be the commonest cause of Parkinsonism-plus, one of the symptoms of which is dementia, has never been mentioned in this type of differential diagnosis. Clinical case. We present the case of a 78 year old man with sub-acute mental deterioration, Bb positive serology in both plasma and CSF, and with clinical and epidemiological features compatible with Lyme's Disease. Complementary tests were negative. The syndrome corresponded to Lyme's Disease and improved after treatment with ceftriaxona. Conclusions. We consider aspects of the aetiology of PSP which are still not clear. In our patient, the aetiology seemed to be Bb infection, according to the criteria of the original description of the disease and in view of the neuropathological findings which have shown Bb in the substantia nigra of the mid-brain and the existence of an animal model in which Bb shows a particular tendency to colonize infratentorial structures [REV NEUROL 1997; 25: 1919-21].

Key words. *Borrelia burgdorferi*. Dementia. Lyme's disease. Progressive supranuclear paralysis.

INTRODUCCIÓN

Como señala Dupuis [1], la demencia podría ser otra forma de presentación de una infección crónica por *Borrelia burgdorferi* (Bb), aunque este aspecto es controvertido. En 1986 McDonald y Miranda [2,3] demostraron mediante técnicas de inmunofluorescencia y mediante cultivo, la presencia de Bb en el córtex cerebral de dos pacientes que fallecieron por enfermedad de Alzheimer. Por otra parte, Carlsson y Malmvall [4] han aportado un caso de demencia progresiva con pleocitosis, serología positiva y respuesta a los antibióticos. Finalmente, en 1994 Waniek et al [5] renuevan el interés por esta asociación al presentar en la Conferencia Internacional de Borreliosis Lyme celebrada en Hartford, Connecticut, el caso de un varón que murió demenciado y en cuya autopsia se encontró una degeneración subcortical y presencia de Bb en sustancia negra. Este caso ha sido publicado posteriormente [6].

Recibido: 01.07.97. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 18.09.97.

Servicio de Neurología. ^a Departamento de Inmunología. ^b Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Virgen de la Macarena. Sevilla, España.

Correspondencia: Dr. José Manuel García-Moreno. Vascongadas, 9, 1^a A. E-41002 Sevilla. Fax: 34 5 4557385. E-mail: Ayuso@arrakis.es.

Este artículo fue aceptado para su presentación en póster en la XVIII Reunión Anual de la Sociedad Andaluza de Neurología, Huelva 1995, bajo el título: Demencia y Neuroborreliosis: a propósito de un caso.

Agradecimientos: A D. José Periañez por la colaboración prestada en la iconografía del artículo. Al personal de enfermería y auxiliares por su colaboración diaria.

© 1997, REVISTA DE NEUROLOGÍA

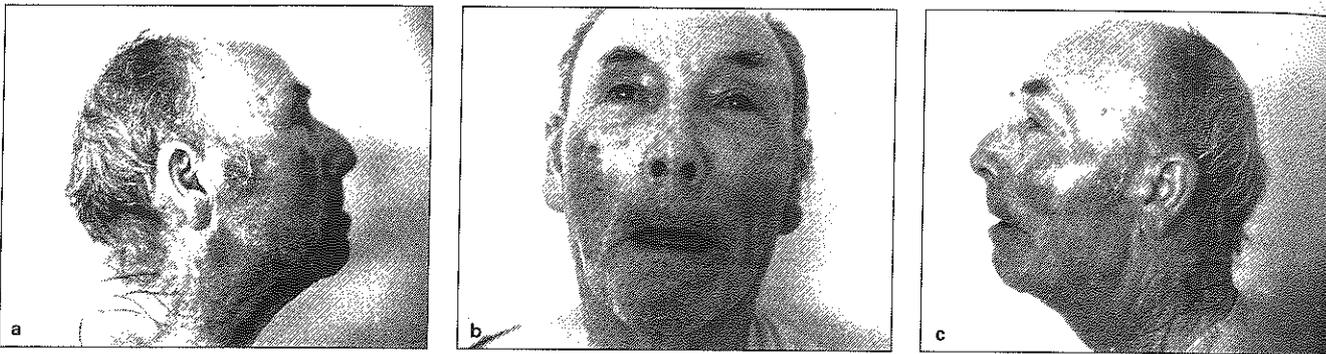
La parálisis supranuclear progresiva (PSP) es una enfermedad de etiología desconocida y uno de cuyos rasgos característicos es la asociación de demencia a un parkinsonismo. Presentamos el caso de un varón con historia de caídas, parálisis de la mirada vertical y deterioro mental subagudo, con serología positiva a Bb y datos epidemiológicos compatibles con enfermedad de Lyme, cuya clínica y neuroimagen podrían corresponder a la de una PSP.

CASO CLÍNICO

Varón de 78 años que venía siendo tratado desde hacía 4 años antes por un síndrome depresivo no filiado, que se había iniciado por irritabilidad y desconfianza, así como labilidad emocional. Desde entonces había sufrido varias caídas, tanto en casa como en la calle. Fue empeorando de forma progresiva hasta que diez meses antes del ingreso en nuestro servicio el paciente no supo encontrar en varias ocasiones el camino de regreso a casa y comenzó a ser agresivo con los familiares, a los que en ocasiones no reconocía. Presentó asimismo diversos episodios de desorientación espacial, imposibilidad para lavarse y vestirse, así como para nombrar y designar los objetos. Era un hombre instruido, que leía asiduamente e incluso escribía artículos en la prensa, y dejó de poder hacerlo.

Dos meses más tarde dejó de mover el cuello y sólo podía mirar al frente. caminaba envarado y había perdido el braceo al andar. En los tres últimos meses todo este cuadro se hizo más agudo y se añadieron además incontinencia de esfínteres y comportamiento antisocial.

Entre los antecedentes personales del paciente figuraban contactos frecuentes con garrapatas en zonas endémicas para la enfermedad de Lyme durante su participación en la Guerra Civil, y en la Selva Negra (Alemania) durante su servicio en la División Azul, así como una lesión dermatológica no filiado a los 35 años consistente en manchas, pústulas y piel escaldada. Esta misma lesión



Figuras 1a, 1b y 1c. Facies del paciente. Obsérvese la facies de asombro, el cuello en retrocollis y la tendencia a mirar hacia el frente y arriba.

la tuvo su esposa durante el embarazo de una de sus hijas, la cual, a su vez, presentó la misma lesión al nacer que permaneció hasta los 7 años.

En la exploración general sólo destacaba el aspecto esclerodérmico de la piel de la cara y la presencia de numerosas lesiones de rascado que eran más evidentes en ambas piernas. El resto de la exploración fue normal.

La exploración neurológica mostraba un paciente consciente, negativista y reticente a colaborar. Atención lábil, muy desorientado temporoespacialmente y con aceptable fluencia del lenguaje, aunque éste era lento y escaso, contestando con monosílabos o frases cortas y de forma casi automática, sin que fuera posible mantener una mínima conversación con él; la palilalia era frecuente. La repetición directa estaba conservada, pero la inversa era imposible. La memoria remota estaba casi intacta, con errores y confusiones en la situación de los hechos y la ubicación de los personajes; la memoria inmediata era imposible y la instantánea estaba conservada. Encontramos asimismo una amimia casi completa con escaso o nulo parpadeo, facies de asombro, tendencia constante a mirar al frente, moviendo todo el tronco para localizar los estímulos. La motilidad ocular voluntaria y automática estaban abolidas en todos los ejes, la refleja permanecía conservada. En cuanto a la función motora, observamos una actitud flexora de tronco y extremidades, con cuello en retrocollis, intensa rigidez cervical reductible en tubo de plomo, menos intensa en tronco y aún menos en las cuatro extremidades, con signo de rueda dentada en ambas muñecas; ausencia de reflejos osteotendinosos en los miembros inferiores, y los reflejos de la línea media estaban liberados. Encontramos un temblor de reposo y de actitud moderados, pero más intensos en los miembros superiores sin aparente asimetría. La fuerza y el trofismo eran normales y existía un signo de Babinski bilateral. La función sensitiva fue difícil de valorar por falta de colaboración del paciente, pero la dolorosa estaba conservada con respuesta localizadora correcta. La marcha era lenta e insegura, muy dificultosa y envarada, a pasos cortos y con ausencia de braceo. La coordinación en los miembros superiores fue correcta, pero no pudo explorarse en los miembros inferiores por falta de colaboración. No encontramos signos meníngeos (Figs. 1a, 1b y 1c).

El hemograma, VSG, coagulación, perfil bioquímico, lipidograma, marcadores de hepatitis, pruebas reumáticas, estudio hormonal de tiroides, proteínograma sérico, marcadores tumorales, vitamina B₁₂, ácido fólico, estudio hematológico, anticuerpos antinucleares (anti-DNA, anti-Ro, anti-La, anti-Sm y anti-RNP), anticardiolipinas y ANCA fueron todos negativos o normales. Inmunidad celular: normal. Inmunidad humoral: IgG 2.130 mg/dl (normal 800-1.800), resto normal. La serología para *Treponema pallidum* (RPR, VDRL y FTA-abs) fue también negativa, mientras que la serología para Bb fue positiva por IFI y ELISA. El estudio de LCR mostró una presión y aspecto macroscópico normal; se encontraron 5 células/mm³, con predominio de monocitos y títulos elevados de anticuerpos anti-Bb IgG, con secreción intratecal específica para Bb positiva. La síntesis local de IgG total en SNC estaba elevada, con un índice de Tourtelotte de 4,6 mg/24 h, junto a una débil rotura de la barrera hematoencefálica; se encontraron, además, bandas oligoclonales de IgG en LCR no presentes en el suero.

El ECG, la radiografía de tórax, y la ecografía Doppler de troncos supra-orticos fueron también normales. El EEG presentó una actividad fundamental inestable y con una mediana sobrecarga theta sobre regiones medias y posteriores. Los potenciales evocados multimodales mostraron un discreto aumento de las latencias en las vías somestésicas propioceptivas de MSD y MMII, no siendo los restantes concluyentes por falta de colaboración del paciente. Se realizó una RM de cráneo con y sin gadolinio que mostró una importante atrofia córtico-subcortical más marcada a nivel

bifrontal, atrofia del tectum mesencefálico y ligera atrofia cerebelosa, así como varias pequeñas lesiones hiperintensas en Fast SE e hipointensas en T₁ en sustancia blanca hemisférica profunda y de predominio periventricular (Figs. 2a y 2b).

Finalmente la SPECT cerebral, en situación de reposo y tras la administración endovenosa de 15 mCi de ^{99m}Tc-HMPAO, mostró una hipoactividad frontal media bilateral y temporoparietal bilateral en las estructuras corticales.

Se inició tratamiento con ceftriaxona 2 g iv/24 horas durante 14 días. Tras el mismo mejoraron la amimia y la fluencia del lenguaje (comenzando el paciente a cantar y a recitar poemas espontáneamente, y a mantener conversaciones más fluidas con nosotros y con la familia). La oftalmoplejia, la rigidez, la marcha y los trastornos esfinterianos también mejoraron. El test mini-mental, que en la primera evaluación fue de 7 puntos, pasó a 11 puntos tras el tratamiento. Se volvió a practicar un estudio postratamiento de LCR, encontrándose normales todos aquellos parámetros que habían estado alterados previamente. Se practicó una nueva RM craneal que no mostró modificaciones. Se planteó un nuevo ciclo de antibioterapia específica pero la familia no aceptó. El paciente fue dado de alta con tratamiento sintomático (bromocriptina, levodopa y carbidopa). En conversación telefónica de seguimiento se nos comunicó su fallecimiento en el domicilio a los dos meses del alta, sin que pudiéramos confirmar la causa.

DISCUSIÓN

Son numerosos los cuadros adscritos al estadio tardío de la enfermedad de Lyme, desde la demencia progresiva hasta la ceguera, crisis epilépticas, AVC, trastornos extrapiramidales, esclerosis lateral amiotrófica, síndromes similares a la esclerosis múltiple, e incluso encefalopatías, encefalomiélitis y trastornos psiquiátricos diversos [7-9].

La parálisis supranuclear progresiva, una entidad no contemplada entre las anteriores, fue incluida por nosotros en el diagnóstico diferencial antes de obtener los resultados de la serología. En 1964 Steele, Richardson y Olzewski [10] describen en *Archives of Neurologic* el cuadro clínico característico de la PSP como una enfermedad caracterizada por una oftalmoplejia internuclear, en la que predominaba una parálisis de la mirada vertical, una parálisis pseudobulbar y una rigidez distónica de cuello y parte superior del tronco, así como una demencia que usualmente era moderada y que comenzaba con trastornos inespecíficos, como depresión e irritabilidad, junto con otros hallazgos menos constantes como síntomas piramidales y cerebelosos. De los nueve casos presentados por ellos tres eran agricultores (dos de ellos sirvieron en la armada durante la Primera Guerra Mundial) y otro era conductor de camiones; uno de ellos, el caso 5, tenía 72 años. Todos comenzaron con síntomas insidiosos, como cambios vagos de la personalidad, irritabilidad y depresión, y en todos ellos el cuadro clínico era prácticamente superponible al nuestro salvo porque en nuestro caso el paciente, quizás por ser de mayor edad, tenía un cuadro demencial más acentuado. En cualquier caso, sólo la necropsia nos podría haber dado el diagnóstico definitivo y ésta no pudo realizarse.



Figuras 2a y 2b. Imágenes de RM. a: corte sagital. Imagen típica de atrofia del tectum mesencefálico, junto a la discreta atrofia cerebelosa. b: corte axial. Aspecto en alas de mariposa por la atrofia mesencefálica. Véase imagen hiperintensa de aspecto vasculítico en lado derecho.

A pesar de todo no descartamos la posibilidad de que se tratase de una PSP asociada a un cuadro demencial de otro origen, o desencadenadas ambas por una infección por Bb. De hecho, los propios autores que describieron la enfermedad sugirieron que la etiología podría deberse a una infección viral, ya que histopatológicamente la PSP se parecía al parkinsonismo postencefálico de Von Economo y al síndrome parkinsonismo-demencia de Hirano, aspecto éste que aún no ha podido ser verificado. Como sabemos, en el caso de la neuroborreliosis se piensa que las espiroquetas pueden lograr penetrar dentro de las células evadiendo la acción de los antimicrobianos y dando lugar a una infección crónica y persistente [11,12], por lo que tendrían un comportamiento similar al de los virus.

Por otra parte, si tenemos en cuenta que es neuropatológicamente característico de la PSP que ciertos núcleos mesencefálicos, en particular la sustancia negra, resulten prominentemente dañados en la misma, explicando la atrofia mesencefálica que a veces es demostrable en la RM —como en nuestro caso—, y que recientemente (1994 y 1995) Waniek et al [5,6] han descrito en un caso clínicamente semejante al nuestro en el que el examen neuropatológico reveló una degeneración de la sustancia negra y del

tálamo con presencia de Bb en la sustancia negra, quizás dicha hipótesis infecciosa debiera ser revisada nuevamente e incluir en el protocolo diagnóstico de las demencias y de la PSP un estudio en suero y en LCR de Bb. Este hecho se refuerza aún más si tenemos en cuenta que Pachner et al [13] han encontrado, en un modelo animal desarrollado por ellos, una preferencia de la espiroqueta para infectar estructuras subtentoriales.

Nuestro paciente cumple los criterios recientemente establecidos de Litvan [14] de una PSP probable y, por las imágenes de RM y de SPECT (hipometabolismo en región frontal [15]) y el estudio de LCR (discreta pleocitosis de predominio monocítico, con secreción intratecal de IgG y perfil oligoclonal), sugiere de hecho una enfermedad infecciosa a través de un posible mecanismo vasculítico, aunque no es posible descartar la concurrencia de los dos antecedentes en un mismo paciente. La mejoría clínica que presentó el enfermo, que no pudo confirmarse por su prematuro fallecimiento, y quizás más aún la evolución de los parámetros de LCR, apoyan la neuroborreliosis como causa del cuadro aunque pueda discutirse su relación etiopatogénica con la PSP en este paciente. Nos parece, sin embargo, necesario resaltar esta posible causa de un cuadro sindrómico de etiología aún no aclarada.

BIBLIOGRAFÍA

- Dupuis MJM. Les multiples manifestations neurologiques des infections à *Borrelia burgdorferi*. Rev Neurol (Paris) 1988; 144: 765-75.
- McDonald AB. Borrelia in the Brains of Patients Dying with Dementia. JAMA 1986; 256: 2195-6.
- McDonald AB, Miranda JM. Concurrent Neocortical Borreliosis and Alzheimer disease. Hum Pathol 1987; 18: 759-61.
- Carlsson M, Malmvall BE. Borrelia infection as a cause of presenile dementia. Lancet 1987; 2: 798.
- Waniek C, Prohovnik I, Kauffman MA. Rapid progressive type dementia associated with Lyme disease and subcortical degeneration. In Abstracts of the VII Annual International Scientific Conference on Lyme Borreliosis. Hartford, Conn, Lyme Disease Foundation, 1994.
- Waniek C, Prohovnik I, Kauffman MA, Dwork AJ. Rapidly progressive frontal-type dementia associated with lyme disease. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1995; 7: 345-7.
- Kohler J, Kasper J, Kern U, Thoden U, Rehse-Kupper B. Borrelia Encephalomyelitis. Lancet 1986; 2: 35.
- Depré A, Sindic C, Busaka K, Bigaignon G, Laterre C. Formes encéphalomyelitiques de l'infection à *Borrelia burgdorferi*. Rev Neurol (Paris) 1988; 144: 416-20.
- Fallon BA, Nields JA. Lyme disease: A neuropsychiatric illness. Am J Psychiatry 1994; 151: 1571-83.
- Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy: A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. Arch Neurol 1964; 10: 333-59.
- Oteo-Revuelta JA, Martínez de Artola V. Borreliosis Lyme: aspectos epidemiológicos y etiopatogénicos. Enferm Infecc Microbiol Clin 1995; 13: 550-5.
- García-Moncó JC, Benach JL. Lyme Neuroborreliosis. Ann Neurol 1995; 37: 691-702.
- Pachner AR, Delaney E, O'Neill T. Neuroborreliosis in the Nonhuman Primate: *Borrelia burgdorferi* persists in the central nervous system. Ann Neurol 1995; 38: 667-9.
- Litvan I, Agid Y, Calne D, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome). Report of the NINDS-SPSP International Workshop. Neurology 1996; 47: 1-9.
- Giménez-Roldán S. Enfermedades del Sistema Extrapiramidal: parkinsonismos. En Codina-Puiggrós, eds. Tratado de Neurología. Madrid: ELA; 1994. p. 382-8.