



Caso 6-2018:

Síndrome de HaNDL: cefalea con pleocitosis linfocitaria

Recibido: 06/03/2018

Aceptado: 15/05/2018

¹ Katherine Porras Méndez

² Raquel García Batan

³ Rafael Zúñiga Solano

⁴ Randall Pérez

¹ Médico General, Universidad de Costa Rica

² Médico General, Universidad de Costa Rica

³ Médico Residente Geriatría y Gerontología, UCR, Hospital Calderón Guardia, Hospital Nacional de Geriatría y Gerontología. rafaz0509@gmail.com

⁴ Neurólogo, Hospital Calderón Guardia. ranper7@yahoo.com

Resumen

Se presenta el caso de un paciente de 32 años, con historia de cefaleas de 10 años de evolución, que consulta al Servicio de Emergencias por cuadro subagudo de cefalea, asoció aura visual y parestesia en ambos miembros superiores. Sumado a esto, en la punción lumbar se documentó hipertensión endocraneal y pleocitosis linfocitaria. En el proceso diagnóstico se realizaron estudios que excluyen causas estructurales, vasculares, inflamatorias e infecciosas. De forma paralela, se le brindó tratamiento sintomático, durante el mismo presentó resolución clínica y a nivel de LCR control. El diagnóstico de síndrome de *Headache and Neurological Deficits with cerebrospinal fluid Lymphocytosis (HaNDL)* se realizó retrospectivamente.

Este síndrome es poco frecuente o subdiagnosticado. En general, cursa con un buen pronóstico, a diferencia de sus diagnósticos diferenciales. La comprensión e identificación adecuadas de esta entidad evita complicaciones iatrogénicas.

Abstract

A male of 32 years, without any previous diagnosed disease, asked for attention at the Emergency Room because of headache. In addition, he had visual aura, numbness of both arms, and a cerebrospinal fluid analysis that showed: intracranial hypertension and lymphocytic pleocytosis. Additional studies were performed in order to exclude: structural, vascular, inflammatory, infectious causes. He received symptomatic treatment, showing clinical and cerebrospinal fluid analysis showing resolution. Therefore, in retrospective HaNDL syndrome is diagnosed.

This entity is uncommon or underdiagnosed, meanwhile, it has a good prognosis in comparison with its differential diagnosis. An appropriate comprehension and identification of it would avoid iatrogenic lesions.

Palabras clave

HaNDL; pseudomigraña; migraña; cefalea; pleocitosis linfocitaria.

Key words

HaNDL, migraine, headache, lymphocytic pleocytosis.

Caso Clínico

Se presentó el caso de un masculino, caucásico, de 32 años, con antecedente de cefaleas durante los últimos 10 años. El paciente consultó al Servicio de Emergencias por cefalea. Durante la entrevista describió las cefaleas previas con una intensidad 9/10, de características: punzante, hemicraneal derecha, intermitente, con duración de 2-3 minutos y resolución espontánea. Sin embargo, en esta ocasión la cefalea continuó siendo de alta intensidad, la duración alcanzó las 2 horas y asoció náuseas, vómitos y fosfenos. No presentó nexo epidemiológico con cuadros de virosis, ni antecedentes heredofamiliares de migraña. Los signos vitales en ese momento estaban dentro de los parámetros esperables, no se documentó fiebre ni signos meníngeos. En aquella oportunidad, se le suministró analgésicos y se mantuvo en observación hasta que la cefalea resolvió. Pocas horas después del egreso, reconsultó por recurrencia de síntomas, con empeoramiento de los fosfenos, también sumó parestesias en extremidades superiores. En esta ocasión fue valorado por un neurólogo que reportó un fondo de ojo normal y una tomografía axial computarizada sin datos de lesiones a nivel vascular, encefálico o de sistema ventricular. Se realizó una punción lumbar, en la que se documentó datos de hipertensión endocraneal y pleocitosis linfocitaria en el líquido cefalorraquídeo. Debido a los hallazgos, el paciente fue hospitalizado para completar valoración.

Durante la estancia hospitalaria se realizó tamizaje por meningitis linfocitaria (viral, fúngica, micobacterias, colagenopatías), y se descartó trombosis venosa por el hallazgo de hipertensión endocraneana. No se documentó anomalías en el líquido cefalorraquídeo, serologías virales, panel de inmunología, hemograma, biomarcadores ni en el panel inflamatorio (PCR, VES, ANA, ANCA, complemento). No obstante, se documentó leucocitosis transitoria de predominio linfocitario. El panel metabólico (renal, hepático/coagulación, electrolitos) no mostró anormalidades. Los estudios de imágenes se ampliaron con una Resonancia Magnética Nuclear (RMN) que descartó procesos inflamatorios o trombosis de senos venosos. Debido a que los síntomas del paciente no evolucionaron a una alteración del estado de conciencia se decidió observar e iniciar manejo sintomático (Amitriptilina 10mg horas sueño e

Indometacina 1 tableta/12h). El paciente presentó resolución clínica y se dio de alta con seguimiento ambulatorio. Ante la exclusión de otras patologías, el comportamiento clínico y los parámetros basales y de control del LCR (Tabla I) se realizó el diagnóstico de síndrome de HaNDL.

■ **Tabla I.** Resultados del líquido cefalorraquídeo al ingreso y en control de consulta externa.

Parámetro	Características del líquido cefalorraquídeo	
	Al ingreso (12/7/2015)	Cita control (18/8/2015)
Descripción	Claro, incoloro, no coágulos	Claro, incoloro, no coágulos
Leucocitos	Conteo 40/mm ³ Diferencial 95% linfocitos	Conteo 2/mm ³ Diferencial N/A
Eritrocitos	Conteo 80/mm ³ Diferencial 63% crenocitos	Conteo 0/mm ³ Diferencial N/A
Proteínas	80 mg/dl	59 mg/dl
Glucorraquia	64 mg/dl (plasmática 117 mg/dl)	55 mg/dl
Tinción Gram	No se observan microorganismos	No se observan microorganismos
Tinta china	No se observan microorganismos	No se observan microorganismos
Presión de apertura	36 cm de H ₂ O	No se consignó en expediente.
Otros	VDRL no reactivo, cultivos negativos. Globulinas negativas	VDRL no reactivo, cultivos negativos. Globulinas negativas. Ziehl Neelsen LCR negativo

Fuente:Expediente médico, Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia.

Definición y criterios diagnósticos

La Sociedad Internacional de Cefaleas (International Headache Society, IHS), la define como: *“Episodios de cefalea de tipo migrañoso (típicamente entre uno y doce) de varias horas de duración, acompañados de déficits neurológicos entre los que se incluyen hemiparestesia, hemiparesia o disfasia, pero que rara vez presentan síntomas visuales positivos. Hay pleocitosis linfocitaria. La resolución es espontánea en un plazo de tres meses.”*(1,2,3) Esta entidad se caracteriza por ser un diagnóstico de exclusión (Tabla III)

Los primeros casos fueron identificados en 1980 por Bartleson et al. y Martí-Massó simultáneamente. Ha recibido nombres como: “Síndrome migrañoso con pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR)” y “Síndrome de pseudomigraña con síntomas neurológicos y pleocitosis linfocitaria.”(1)

El cuadro clínico más frecuente corresponde a una afasia motora con síntomas sensitivos y motores en el hemicuerpo derecho. En 1997, Gómez-Aranda et al. realizaron una revisión de 50 casos en España. Las principales manifestaciones clínicas fueron sensitivas seguidas de afasia. (Tabla II). Además, el análisis de LCR mostró pleocitosis, hiperproteíorraquia y bandas oligoclonales negativas. Las pruebas de RMN y angiografía cerebral no mostraron datos relevantes; el electroencefalograma (EEG) se encontró alterado en el 71% de los casos, siendo el hallazgo más frecuente un enlentecimiento unilateral del patrón basal congruente con la clínica. Se realizó un SPECT cerebral a tres pacientes y se observó en todos los casos datos de hipoperfusión cerebral que normalizó días después.(1,4,5)

Epidemiología

La incidencia es de 0,2 casos/100 000 personas/año.⁶ Es más frecuente en varones (2-3:1) de 15-40 años de edad (68%), sin embargo, se ha descrito en pacientes más jóvenes. Aproximadamente sólo el 26% de los pacientes tienen antecedente de migraña.(4,6,7)

Etiología

Respecto a la etiología no existe un consenso definitivo. En cuanto a la información obtenida por métodos no invasivos como Doppler transcraneal de la arteria cerebral media y el electroencefalograma se plantea un fenómeno vasculítico de carácter autoinmune, posiblemente mediado por reacción

cruzada de anticuerpos generados ante un proceso infeccioso previo. No obstante, el carácter autolimitado de la entidad sugiere una condición preexistente en relación a una enfermedad de trasfondo genético (teoría en relación a canalopatía). Así las dos vertientes teóricas exploran condiciones tanto ambientales como genéticas.(2,4,6,9-12)

■ **Tabla II.** Criterios diagnósticos de la sociedad internacional de cefaleas. (3)

A	Episodios de cefalea de tipo migrañoso que cumplen los criterios B y C.
B	Las dos características siguientes: 1. Se presenta junto con o de manera posterior al inicio de al menos uno de los déficits neurológicos transitorios siguientes, con una duración de más de 4 horas: hemiparestesia, disfasia, hemiparesia. 2. Se asocia a pleocitosis linfocitaria del LCR (>15 leucocitos/ μ l), con estudios etiológicos negativos.
C	La causalidad queda demostrada mediante uno o ambos de los siguientes: 1. La cefalea y los déficits neurológicos transitorios se desarrollan o empeoran significativamente en relación temporal con la pleocitosis linfocítica, o ha conducido a su diagnóstico 2. La cefalea y los déficits neurológicos transitorios han mejorado de manera significativa simultáneamente con la mejoría de la pleocitosis linfocítica del LCR.
D	Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-III.

Fuente: Clasificación Internacional de Cefaleas.

■ **Tabla III.** Características clínicas y gabinete. (2,4,6, 10,13,14)

Presentación	Súbita de intensidad moderada a severa, pulsátil u opresiva.
Patrón	Promedio de crisis por paciente es de tres, sin embargo, pueden llegar a sufrir hasta 12. Asintomático entre crisis.
Topografía	Bilateral (60% de los casos) o hemicaraneana (contralateral al déficit focal)
Síntomas asociados (durante o después)	Sensitivos (78%): Parestesias. Desde la extremidad superior progresivamente a la cara y la lengua. Lenguaje (66%): Afasia motoray afasia global. Motores (42%). Constitucionales (50%); náuseas y vómitos, 25% fiebre.
Duración de los episodios	Cefalea: 1 hora a 1 semana (promedio de 19h). Déficit neurológico: 5 minutos a 3 días.
Evolución	Autolimitado (3 meses), recurrente (crónico recidiva).
Desencadenante	Proceso infeccioso viral (33%) (diarrea, tos, malestar general) incluso 3 semanas antes del inicio de los síntomas.
LCR	Presión de entrada: Encuentra elevada en el 50% de los casos Celularidad: Pleocitosis (10-760 células/mm ³), predominio linfocitario, Proteinorraquia: Normal o elevada (96% de los casos) Glucorraquia normal .
Imágenes (TAC, RMN, angiografía)	Se emplean para excluir otras entidades.
Estudios funcionales	EEG: Durante crisis en el 72% de los pacientes enlentecimiento focal, en las áreas congruentes con la sintomatología del paciente. En períodos asintomáticos es normal. (9,12,14) La tomografía computarizada de emisión monofotónica: Hipoperfusión cerebral focal transitoria en regiones congruentes con la clínica. Si los estudios se realizan en el segundo día posterior al evento se encuentran normales.(4,9)

Fuente: (2) Archives of Neuropsychiatry, *Syndrome of Headache Accompanied with Transient Neurologic Deficits and Cerebrospinal Fluid Lymphocytosis*. (4) Rev de Neurol, Síndrome de cefalea y déficits neurológicos transitorios con linfocitosis en líquido cefalorraquídeo asociado a papiledema. (6) Curr Pain Headache Rep, *Pseudomigraine with lymphocytic pleocytosis*. (10) Intern Med J, *Case of syndrome of headache with neurological deficits and cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL) with focal slowing on electroencephalogram*. (13) N Z Med J, HaNDL syndrome: transient headache and neurological deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis. (14) Intern Med, *Neurological Deficits with Cerebrospinal Fluid Lymphocytosis: HaNDL*.

Diagnóstico

El síndrome de HaNDL es un diagnóstico de exclusión, su diagnóstico diferencial es amplio e incluye patologías infecciosas, autoinmunes y neoplásicas (Tabla IV). Según Marcel et al., distinguirlo de eventos isquémicos, crisis convulsivas y meningoencefalitis constituye el primer paso en el abordaje de los pacientes; por ejemplo, diferenciarlo de eventos vasculares cerebrales (EVC) es especialmente importante debido al riesgo de hemorragia asociado a trombólisis.(7)

Tratamiento

No hay ninguna terapia específica. Valenca *et al.* sugieren neuroprotección con magnesio y nimodipina empíricamente. En los casos en los que se ha encontrado un aumento de la presión intracraneal se han utilizado corticosteroides, acetazolamida, bloqueadores beta adrenérgicos y bloqueadores de canales de calcio. (2,9)

Pronóstico

Usualmente los pacientes se recuperan satisfactoriamente, sin secuelas. Sin embargo, en 1998 se describió un caso de hipertensión endocraneana como complicación durante la fase de recuperación de las crisis en un paciente masculino de 37 años.(2,8)

Conclusiones

El síndrome de HaNDL es una patología rara y probablemente subdiagnosticada que representa un reto diagnóstico para el clínico, principalmente por su evolución errática y los hallazgos bioquímicos, imagenológicos y electrofisiológicos.

Su curso es autolimitado y benigno, sin embargo, no en todos los casos la recuperación es óptima, siendo la hipertensión endocraneana una complicación observada.

Dado que esta entidad es poco frecuente y su diagnóstico puede retrasarse según la severidad y presentación clínica, se podría tener un subregistro de los mismos en nuestro país. La otra implicación es que ante banderas rojas o de focalización neurológica se pueda “sobretreatar” a estos pacientes con los riesgos que esto implica.

■ **Tabla IV.** Diagnósticos diferenciales. (2,5,6,7,14)

■ Cefaleas unilaterales: Sd de Tolosa-Hunt, neuralgia trigeminal, cefaleas trigeminoautonómicas, migraña con aura, Herpes Zoster y disección carotídea. ■ Neoplasia supratentorial ■ Meningoencefalitis o meningitis. ■ Epilepsia. ■ Aracnoiditis granulomatosa o neoplásica. ■ Neurobrucelosis, Neurosífilis, Neuroborreliosis. ■ Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible. ■ Encefalopatía hipertensiva.	■ Evento vascular cerebral, isquemia cerebral transitoria. ■ Vasculitis. ■ Migraña familiar hemipléjica ■ Lupus ■ Enfermedad de Lyme ■ Encefalitis. ■ Vasoconstricción cerebral reversible
--	--

Fuente: (2) Archives of Neuropsychiatry, *Syndrome of Headache Accompanied with Transient Neurologic Deficits and Cerebrospinal Fluid Lymphocytosis*. (5) Rev de Neurol. Pseudomigraña con pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo o síndrome de cefalea y déficit neurológicos transitorios con pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo. (6) Curr Pain Headache Rep, *Pseudomigraine with lymphocytic pleocytosis*. (7) *The Syndrome of Headache with Neurologic Deficits and Cerebrospinal Fluid Lymphocytosis Mimicking Acute Ischemic Stroke*. J Stroke Cerebrovasc Dis. (14) Intern Med, *Neurological Deficits with Cerebrospinal Fluid Lymphocytosis: HaNDL*.

Referencias

1. Hadidi M Meng W Jumean K et al. Syndrome of transient headache and neurologic deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis masquerading as meningitis in HIV patient., *Ann Transl Med* 2017; 5(6): 1-6.
2. Coban A Shugaiv E Tüzün E. Syndrome of Headache Accompanied with Transient Neurologic Deficits and Cerebrospinal Fluid Lymphocytosis. *Archives of Neuropsychiatry* 2013; 50(1): 52-55.
3. International Headache Society. Clasificación internacional de cefaleas, (versión beta). *Cephalalgia*. 2013; 3 (33):629–808.
4. Monge-Galindo L López-Pisón J. Síndrome de cefalea y déficits neurológicos transitorios con linfocitosis en líquido cefalorraquídeo asociado a papiledema. *Rev de Neurol*. 2011; 52(12): 767-768.
5. Martín-Balbuena S Arpa-Gutiérrez FJ. Pseudomigraña con pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo o síndrome de cefalea y déficit neurológicos transitorios con pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo. Revisión histórica. *Rev de Neurol*. 2007;45(10): 624-630.
6. Pascual J Valle N. Pseudomigraine with lymphocytic pleocytosis. *Curr Pain Headache Rep*. 2003; 7(3): 224-228.
7. Marcel JH Van Oostrom Joost CH Keyser J. The Syndrome of Headache with Neurologic Deficits and Cerebrospinal Fluid Lymphocytosis Mimicking Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2008; 17(4): 246-247.
8. Mulroy E Yap J Danesh-Meyer H Anderson N. Symptomatic intracranial hypertension during recovery from the syndrome of headache with neurologic deficits and cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL). *Practical Neurology*. 2017: 1-4.
9. Valenca M de Oliveira DA de L. Martins HA. Alice in Wonderland syndrome, burning mouth syndrome, cold stimulus headache, and HaNDL: Narrative review. *Headache*. 2015; 55(9): 1233-1248.
10. Tsang KT Kwong JC Dewey HM. Case of syndrome of headache with neurological deficits and cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL) with focal slowing on electroencephalogram. *Intern Med J*. 2012; 42(8): 944-947.
11. Kürtüncü M Kaya1 D Zuliani L et al. Anti-neuronal antibodies associated with headache with neurological deficits and cerebrospinal fluid lymphocytosis. *Cephalalgia*. 2008; 9(5): 333-335.
12. Chapman K Szczygielski B Toth C et al. Pseudomigraine with lymphocytic pleocytosis: A calcium channelopathy? Clinical description of 10 cases and genetic analysis of the familial hemiplegic migraine gene CACNA1A. *Headache* 2003; 43(8): 892-895.
13. Hutton J Wellington D Miller S. HaNDL syndrome: transient headache and neurological deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis. *N Z Med J*. 2017; 130(1449): 67-69.
14. Nakasima K. Syndrome of Transient Headache and Neurological Deficits with Cerebrospinal Fluid Lymphocytosis: HaNDL. *Intern Med*. 2005; 44(9): 690-691.