

Encefalomiелitis diseminada aguda

Acute disseminated encephalomyelitis

MARIELA PASCUAL^a, ALDANA RODRÍGUEZ GREGORI^a, SILVANA TOMEZZOLI^a, CLAUDIA MOLISE^a

Resumen

La encefalomiелitis diseminada aguda es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central que generalmente se presenta como un trastorno monofásico asociado con síntomas neurológicos multifocales y encefalopatía. Suele ser precedido de una infección viral generalmente de vía aérea superior y, con menor frecuencia, de antecedente vaccinal.

Se presenta un paciente de 4 años de edad con ataxia, encefalopatía, descenso progresivo del Score de Glasgow, imágenes de Sistema Nervioso Central compatibles con encefalomiелitis diseminada aguda y adecuada respuesta al pasaje de pulsos de metilprednisolona. El objetivo de la publicación es enfatizar la presentación proteiforme de esta enfermedad y mejorar el reconocimiento de la misma en forma oportuna.

Palabras clave: ADEM, encefalomiелitis aguda diseminada, encefalitis desmielinizante.

Abstract

The Acute Disseminated Encephalomyelitis is a demyelinating disease of the central nervous system that usually presents itself as a single-phase disorder associated with encephalopathy and multifocal neurologic symptoms. It tends to be preceded by a viral infection usually upper airway and, less frequently, of vaccinal antecedent. We present the case of a 4 years old child with clinic of ataxia, encephalopathy with progressive decline in Glasgow, history of fever in previous days, images of Central Nervous System compatible with ADEM and appropriate response to pulses of methylprednisolone. We decided to present this case to emphasize the varied presentation of this disease and improve recognition of it in a timely manner.

Key words: ADEM, acute disseminated encephalomyelitis, demyelinating encephalitis.

INTRODUCCIÓN

La encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM), también conocida como encefalomiелitis pos infecciosa, es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central (SNC), poco frecuente, monofásica, con síntomas neurológicos multifocales y encefalopatía.¹ Fue descrita por primera vez en 1724 en un paciente luego de una infección por viruela.^{2,3} El diagnóstico sigue siendo principalmente clínico debido a la falta de un marcador biológico específico.⁴ Se ve comúnmente en niños y adultos jóvenes con una prevalencia estimada de 0,3 a 0,8 por 100 000.³⁻⁵

Generalmente ocurre luego de una infección inespecífica del tracto respiratorio superior en la primera infancia.⁴⁻⁸ Se describe la distribución estacional preferencial en invierno y primavera. Los agentes infecciosos asociados más frecuentemente son los virus, entre ellos: Coronavirus oc43, Coxsackie B, Dengue, HAV, HCV, HSV, VZV, EBV, HV-6, VIH, Sarampión, Paperas, Rubéola y Parainfluenza; las bacterias y los parásitos pueden estar raramente involucrados. Existe antecedente de inmunizaciones en aproximadamente el 8-12% de los casos. Se ha observado con mayor frecuencia después de la vacunación contra el Sarampión, Paperas, Rubéola y Gripe,⁹ sin embargo, esta relación patogénica no ha sido bien aclarada. Es más frecuente entre los 5 y 8 años de edad y en el sexo masculino.³ Las características clínicas de ADEM suelen seguir un curso de enfermedad monofásica, aunque pueden fluctuar en gravedad y evolucionar en los primeros tres meses después del inicio de la enfermedad.¹⁰ Cualquier síntoma nuevo y fluctuante que ocurra dentro de los primeros tres meses del evento inicial, se considera ADEM monofásico. El ADEM multifásico se define como dos episodios de ADEM separados por tres meses independientemente del tratamiento con corticoides, pero no es seguido de más eventos.¹⁰ Este segundo evento de ADEM puede implicar la reaparición de síntomas neurológicos y nuevos hallazgos en RMN.

a. Médica pediatra. Departamento de Urgencias, HNRG.

E-mail: marielapascual@intramed.net

Conflictos de intereses: ninguno que declarar.

Las recaídas más allá de un segundo evento ya no son consistentes con ADEM y pueden indicar un trastorno crónico como la esclerosis múltiple o la Neuromielitis óptica.

Clínicamente cursa con síntomas neurológicos y la evidencia de desmielinización multifocal en la neuroimagen.¹ Las manifestaciones neurológicas suelen aparecer entre 4 a 13 días después de un evento infeccioso.^{6,7,11} Puede afectar cualquier área del SNC por ello la clínica es muy variable y polisintomática con alteración del nivel de conciencia, piramidalismo, ataxia cerebelosa, meningismo, convulsiones, trastornos en el habla, etc.⁵

La patogenia no es clara, sin embargo, parece ser un trastorno autoinmune del sistema nervioso central que se desencadena por un estímulo ambiental en individuos genéticamente susceptibles.^{9,12} El mecanismo propuesto es que los autoantígenos de la mielina, como la proteína básica de la mielina, la proteína proteolípida y la proteína del oligodendrocito de la mielina, comparten determinantes antigénicos con los de un patógeno infectante.¹²

Se presenta un paciente con diagnóstico precoz de ADEM, lo que favoreció el tratamiento precoz y la buena evolución del mismo.

CASO CLÍNICO

Paciente de 4 años de edad, sexo masculino, sin antecedentes de relevancia, que ingresa al Hospital de Niños “Ricardo Gutiérrez” por presentar fiebre, somnolencia y rechazo del alimento de 4 días de evolución. 24 horas previas a la consulta se agrega ataxia aguda y vómitos.

Al ingreso presentaba regular estado general, mucosas semihúmedas, tendencia al sueño y ataxia. Se realizaron los siguientes estudios complementarios: hemograma con leucocitosis (GB: 16 800 mm³, segmentados 79%) y proteína C reactiva (PCR) elevada (17.4 mg/dl), líquido cefalorraquídeo (LCR) con celularidad aumentada a predominio de mononucleares (208 células, 67 mononucleares) y proteinorraquia elevada (120 mg/dl). El resto del laboratorio fue normal. La tomografía de SNC descartó masa ocupante y sangrados, los tóxicos en orina fueron negativos. Se realizó cultivo y virológico de LCR cuyos resultados fueron negativos (HVS 1 y 2, Arbovirus, enterovirus, HV 6). Las serologías también fueron negativas (HVS 1 y 2, Virus St. Louis, Virus West Nile, enterovirus, HIV). La resonancia magnética nuclear (RMN) de SNC evidenció en T2 y FLAIR, múltiples

lesiones bilaterales, hiperintensas, asimétricas y mal delimitadas, de diferentes tamaños, a predominio de región subcortical (*Figuras 1, 2 y 3*). El resultado de las bandas oligoclonales pareadas fue negativo.

Figuras 1, 2 y 3. RMN SNC donde se observan imágenes desmielinizantes.

Figura 1.

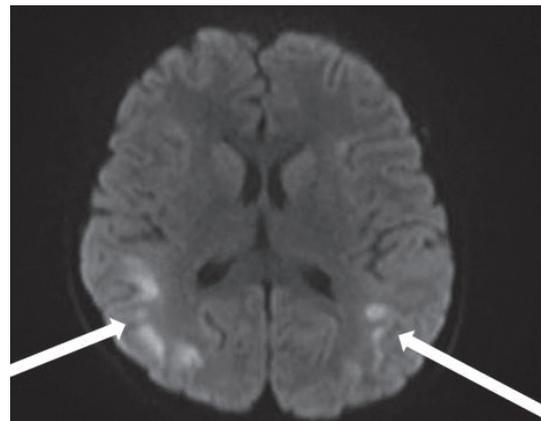


Figura 2.

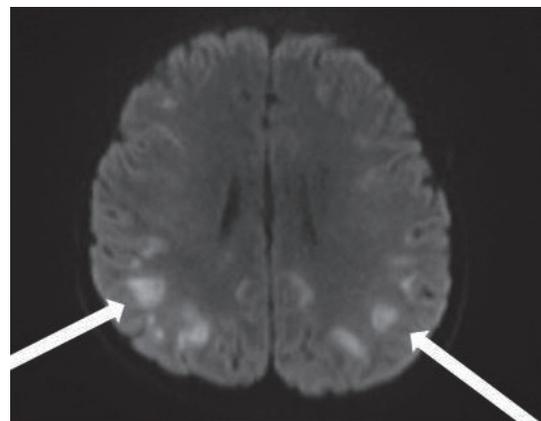
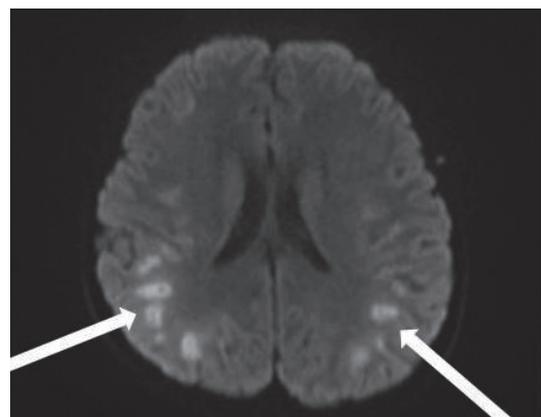


Figura 3.





Debido a las imágenes observadas en la RMN y la clínica de encefalitis y ataxia, con alta sospecha de ADEM, se decide el pasaje de pulsos de metilprednisolona a 30 mg/kg durante 4 días, continuando luego con meprednisona a 1 mg/kg/día. La evolución inicial fue tórpida, con mayor desconexión y Glasgow en descenso (9/15), por lo que requirió ser derivado a la Unidad de Terapia Intensiva para mayor control y monitoreo durante 24 horas, y se indicó el pasaje de Dexametasona 2 mg/kg EV. En los días subsiguientes aumenta paulatinamente el tono y la fuerza muscular, recuperando primero la sedestación y finalmente la bipedestación con deambulación y alimentación por vía oral. Se otorga el egreso hospitalario a los 13 días de internación con fuerza y tono mejorados en cuatro miembros, capacidad de deambulación presente, pares craneales simétricos y dentro de límites normales; buena tolerancia a la vía oral, deglución y reflejo tusígeno conservados. Se indica seguimiento ambulatorio en el servicio de neurología y tratamiento con meprednisona a 1mg/kg/día, Vitamina D y Calcio.

DISCUSIÓN

La encefalomiелitis diseminada aguda se manifiesta en forma proteiforme, y a menudo imita otras enfermedades neurológicas como la esclerosis múltiple, trastornos neurometabólicos y otros procesos inflamatorios del SNC.⁴ El diagnóstico certero permitirá instalar la terapéutica adecuada precozmente.

La RMN es el pilar más importante para la definición y diagnóstico de ADEM.⁵ Imágenes ponderadas* en T2 y FLAIR de cerebro y médula espinal muestran lesiones típicas en múltiples regiones, hiperintensas bilaterales, que también pueden ser asimétricas y tienden a estar pobremente delimitadas. Casi todos los pacientes tienen lesiones múltiples en la sustancia blanca profunda y subcortical, características de la desmielinización, como presenta nuestro caso. Las anomalías del tronco encefálico y la médula espinal son comunes.³ La RMN puede presentar 5 patrones característicos: 1) ADEM con lesiones pequeñas (<5 mm);

2) ADEM con lesiones de gran tamaño, confluentes y tumefactas con frecuente edema perilesional extenso y efecto de masa; 3) ADEM con compromiso talámico bilateral; 4) encefalopatía hemorrágica aguda y 5) ADEM con patrón simil-leucodistrofia.⁵

En pediatría, los criterios diagnósticos propuestos por el International Pediatric Sclerosis Study Group en 2007 y que se actualizaron en 2012 son: primer acontecimiento clínico polifocal del SNC con presunta causa desmielinizante inflamatoria; encefalopatía que no puede explicarse por fiebre; ausencia de nuevos síntomas e imágenes en la RMN 3 meses o más después del inicio. Resonancia magnética cerebral anormal durante la fase aguda (3 meses).^{5,10,13}

Hallazgos típicos en la RMN: Lesiones difusas, poco delimitadas, grandes (> 1–2 cm) que involucran predominantemente la sustancia blanca cerebral. Lesiones hipointensas en T1 en la sustancia blanca son raras; Lesiones de materia gris profunda (p. ej., Tálamo o ganglios basales) pueden estar presentes.^{5,10,13}

Los estudios de laboratorio deben incluir hemograma completo y punción lumbar. Los cultivos y los estudios serológicos deben realizarse en sangre y líquido cefalorraquídeo para detectar organismos bacterianos y virales. Dado que se presenta a menudo como meningoencefalitis aguda, la punción lumbar debe practicarse al ingreso del paciente, con el fin de excluir infecciones del SNC, más allá de que los hallazgos inflamatorios en la mayoría de los casos se manifiesten a través de niveles elevados de proteínas y pleocitosis linfocítica.³ Las bandas oligoclonales (BOC) resultan negativas. Nuestro paciente presentaba LCR con pleocitosis y proteinorraquia elevada y el resultado de las BOC fue negativo.

La prueba en suero para anticuerpos dirigidos contra la glicoproteína oligodendrocítica de mielina (MOG) está indicada en niños con características clínicas compatibles con ADEM. La persistencia de anticuerpos anti-MOG en títulos altos puede estar asociada con un mayor riesgo de recaída. En los pacientes con títulos de anticuerpos anti-MOG detectables, se deben repetir las pruebas cada seis meses durante al menos un año.¹⁴

Los anticuerpos anti-MOG se detectan casi exclusivamente en pacientes con eventos distintos de la esclerosis múltiple (EM), incluidos algunos pacientes con encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM), encefalomiелitis diseminada multifásica (MDEM), espectro ampliado neuromiелitis óptica

* La RM ponderada por difusión (IRM-DP) deriva su contraste de imagen a partir de las diferencias de movimiento de las moléculas de agua entre los tejidos, en áreas de baja celularidad o donde se ha roto la membrana celular, el movimiento de las moléculas de agua está menos restringido.

(NMOSD) y neuritis óptica recurrente. Su detección en ADEM o neuritis óptica sugiere un mayor riesgo de recaída y la necesidad de una estrecha monitorización. En general, la mayoría de los pacientes con anticuerpos anti-MOG detectables responden rápidamente al tratamiento con glucocorticoides, observándose buenos resultados a largo plazo con poca o ninguna discapacidad.¹⁵

La desmielinización hemorrágica inflamatoria de la sustancia blanca del sistema nervioso central –que puede observarse en condiciones muy poco frecuentes– se considera una variante hiperaguda de ADEM y de mal pronóstico.¹⁶⁻¹⁸

En relación al tratamiento se sugiere comenzar con metilprednisolona por vía intravenosa (10 a 30 mg/kg/día, máximo 1000 mg por día) durante tres a cinco días, seguido de una reducción de glucocorticoides orales durante cuatro a seis semanas. Este tratamiento se asoció con una recuperación completa en aproximadamente 60 a 90% de los pacientes.^{6-8,11,16} La inmunoglobulina intravenosa es beneficiosa como terapia de rescate en pacientes con ADEM que no responden a la metilprednisolona.^{19,20} La dosis recomendada es de 2 g/kg, administrados en dosis divididas en tres días.¹⁹⁻²¹

Datos limitados sugieren que el intercambio de plasma es beneficioso en niños con ADEM que no responden a los tratamientos anteriores o se presentan con mielitis transversa.^{21,22} Se administran un total de seis intercambios, uno cada dos días, y cada uno consta de 1 a 1,5 volúmenes de plasma.

La RM de seguimiento muestra una resolución completa o parcial de las anomalías en la mayoría de los casos, sin embargo, en algunos persisten la gliosis residual y la desmielinización.^{5,23,24}

La mayoría de los niños se recuperan por completo, por lo general, lentamente, durante cuatro a seis semanas. En el seguimiento, aproximadamente del 60 al 90 % tienen un déficit neurológico mínimo o nulo.^{6-8,11,16,25} Aunque los estudios actuales en niños informan poca o ninguna mortalidad, estudios anteriores sugirieron que la mortalidad de ADEM postinfecciosa puede ser tan alta como del 5 %, ²⁶ siendo factores de riesgo para recurrencia: presentar un episodio anterior de desmielinización dentro de la familia, edad de inicio ≥ 10 años, neuritis óptica, mielitis al inicio y cambio severo del estado mental.⁹ Nuestro paciente evolucionó favorablemente, presentando como único dato positivo al alta, una ligera disminución en la fuerza y el tono muscular en los cuatro miembros.

CONCLUSIÓN

La Encefalomiелitis diseminada aguda es una enfermedad poco frecuente y de buen pronóstico si se realiza un diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado.

En niños que acuden al servicio de urgencias con síntomas inespecíficos asociados con cualquier déficit neurológico, se debe realizar resonancia magnética y punción lumbar para descartar esta enfermedad que es poco frecuente pero posiblemente fatal.

BIBLIOGRAFÍA

- Loetze T, Chadwick D. Acute disseminated encephalomyelitis in children: pathogenesis, clinical features and diagnosis. Literature review nov. 19, 2019. Post TW, ed. Up To Date. Waltham, MA. Up to date Inc. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/acute-disseminated-encephalomyelitis-adem-in-children-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis>
- Koelman D, Chaim S, Mar S, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in 228 patients. A retrospective, multicenter US study. *Neurology* 2016; 86(22):2085-93.
- Pohl D, Alper G, Van Haren K, et al. Acute disseminated encephalomyelitis. Updates on an inflammatory CNS syndrome. *Neurology* 2016; 87(9 Suppl 2):S38-45.
- Tikku G, Basin A, Avva U, et al. Early Recognition and Treatment of Acute Disseminated Encephalomyelitis in Pediatrics. A Case Series. *Pediatr Emerg Care* 2019; 00(00):1-4.
- Gray M, Gorelick M. Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Pediatr Emerg Care* 2016; 32(6):395-400.
- Dale R, De Sousa C, Chong W, et al. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain* 2000; 123 (12):2407-22.
- Tenembaum S, Chamois N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology* 2002; 59(8):1224-31.
- Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT, et al. Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology* 2001; 56(10):1308-12.
- Berzero G, Cortese A, Ravaglia S, et al. Diagnosis and therapy of acute disseminated encephalomyelitis and its variants. *Expert Rev Neurother.* 2016; 16(1):83-101.
- Kleiman M, Brunquell P. Acute disseminated encephalomyelitis: response to intravenous immunoglobulin. *J Child Neurol* 1995; 10(6):481-3.
- Murthy SN, Faden HS, Cohen ME, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in children. *Pediatrics*



- 2002; 110 (2 Pt 1):e21.
12. Stonehouse M, Gupte G, Wassmer E, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: recognition in the hands of general pediatricians. *Arch Dis Child*. 2003; 88(2):122-4.
 13. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler* 2013; 19(10):1261-7.
 14. Alper G. Acute disseminated encephalomyelitis. *J Child Neurol*. 2012; 27(11):1408-25.
 15. Ramanathan S, Mohammad S, Tantsis E, et al. Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89(82):127-137.
 16. Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J, et al. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 2007; 68 (16 Suppl 2):S23-36.
 17. Seales D, Greer M. Acute hemorrhagic leukoencephalitis. A successful recovery. *Arch Neurol* 1991; 48(10):1086-8.
 18. Rosman NP, Gottlieb SM, Bernstein CA. Acute hemorrhagic leukoencephalitis: recovery and reversal of magnetic resonance imaging findings in a child. *J Child Neurol* 1997; 12 (7):448-54.
 19. Sahlas DJ, Miller SP, Guerin M, et al. Treatment of acute disseminated encephalomyelitis with intravenous immunoglobulin. *Neurology* 2000; 54(6):1370-2.
 20. Nishikawa M, Ichiyama T, Hayashi T, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatr Neurol* 1999; 21:583-21(2):583-6.
 21. Stricker RB, Miller RG, Kiprov DD. Role of plasmapheresis in acute disseminated (postinfectious) encephalomyelitis. *J Clin Apher* 1992; 7(4):173-9.
 22. Khurana DS, Melvin JJ, Kothare SV, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in children: discordant neurologic and neuroimaging abnormalities and response to plasmapheresis. *Pediatrics* 2005; 116(2):431-6.
 23. Kesselring J, Miller DH, Robb SA, et al. Acute disseminated encephalomyelitis. MRI findings and the distinction from multiple sclerosis. *Brain* 1990; 113(2):291-302.
 24. O'Riordan JI, Gomez-Anson B, Moseley IF, et al. Long term MRI follow-up of patients with post infectious encephalomyelitis: evidence for a monophasic disease. *J Neurol Sci* 1999; 167(2):132-6.
 25. Beatty C, Bowler RA, Farooq O, et al. Long-Term Neurocognitive, Psychosocial, and Magnetic Resonance Imaging Outcomes in Pediatric-Onset Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Pediatr Neurol* 2016; 57:64-73.
 26. Menge T, Hemmer B, Nessler S, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: an update. *Arch Neurol* 2005; 62 (11):1673-80.

Texto recibido: 23 de setiembre de 2019.

Aprobado: 27 de abril de 2020.

Conflicto de interés: ninguno que declarar.

Forma de citar: Pascual M, Rodríguez Gregori A, Tomezzoli S y Molise C. Encefalomiélitis Diseminada Aguda. *Rev. Hosp. Niños (B. Aires)* 2020;62 (277):87-91.