



COMUNICACIÓN CLÍNICA

Encefalomielitis aguda diseminada tras infección por el virus de la gripe A (H1N1)

Acute disseminated encephalomyelitis after influenza A virus (H1N1) infection

I. Novo-Veleiro^{a,*}, M.E. Perianes-Díaz^a, J.C. Morán Sánchez^b, S.G. Ojeda Rodríguez^c, G. Alonso Claudio^a y A. Jiménez López^a

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^b Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^c Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

Recibido el 26 de septiembre de 2011; aceptado el 13 de noviembre de 2011

Disponible en Internet el 20 de enero de 2012

Caso clínico

Varón de 53 años con antecedentes personales de esquizofrenia e hipertensión arterial, ingresado en una residencia desde su juventud y con un deterioro cognitivo moderado. Su tratamiento habitual consistía en: clonazepam, haloperidol, carbamacepina, biperideno, risperidona, periciazina y losartan. A lo largo del año previo a su ingreso había presentado un mayor número de crisis de agitación y agresividad, los dos meses previos presentaba una importante somnolencia diurna, motivo por el que se suspendieron haloperidol y risperidona, de su tratamiento habitual. Los 5 días previos al ingreso comenzó con fiebre de 38 °C y abundantes secreciones respiratorias, motivo por el que fue derivado de nuevo a Urgencias. A su llegada a dicho servicio se objetivó tendencia al sueño, el paciente obedecía órdenes sencillas, pero no se comunicaba. Los niveles sanguíneos de carbamacepina eran normales y en la analítica realizada tan solo destacaba proteína C reactiva: 4 mg/dL, el resto de la bioquímica, el hemograma y la procalcitonina fueron normales. Se realizó una radiografía de tórax en la que no se encontraron alteraciones y se decidió su ingreso en Medicina Interna con el

juicio diagnóstico de infección respiratoria, iniciándose tratamiento antibiótico empírico con piperacilina-tazobactam. Tras las primeras 24 horas de ingreso el paciente tuvo un empeoramiento del estado general, con fiebre de 40 °C, hipotensión y taquicardia, acompañado de disminución del nivel de conciencia y crisis mioclónicas que se controlaron con benzodiacepinas. Se realizó una tomografía computarizada (TC) craneal en la que no se encontraron hallazgos y una punción lumbar en la que se obtuvo un líquido cefalorraquídeo (LCR) claro, a presión normal, con células 1/mL, proteínas 215 mg/mL, glucosa 110 mg/mL. Se realizó un análisis mediante reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction [PCR]*) para detección de virus herpes en LCR que resultó negativa. Los datos analíticos del paciente en ese momento mostraron un empeoramiento de la función renal (creatinina 3,9 mg/dL) y elevación de marcadores inflamatorios (proteína C reactiva 4,84 mg/dL y procalcitonina 4,88 ng/mL), así como una elevación de enzimas musculares (creatincinasa 4.000 UI/mL). Ante el empeoramiento del estado general y la escasa respuesta a tratamiento antibiótico, fluidoterapia y perfusión de dopamina, se decidió su traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos por sospecha de shock séptico de origen no filiado. El paciente en ese momento se encontraba en coma (6 puntos en la escala de Glasgow), con tetraplejia flácida, reflejos abolidos y crisis mioclónicas ocasionales, presentaba únicamente apertura ocular espontánea y movimientos oculares horizontales. Se

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [\(I. Novo-Veleiro\).](mailto:ignacio.novo.veleiro@gmail.com)

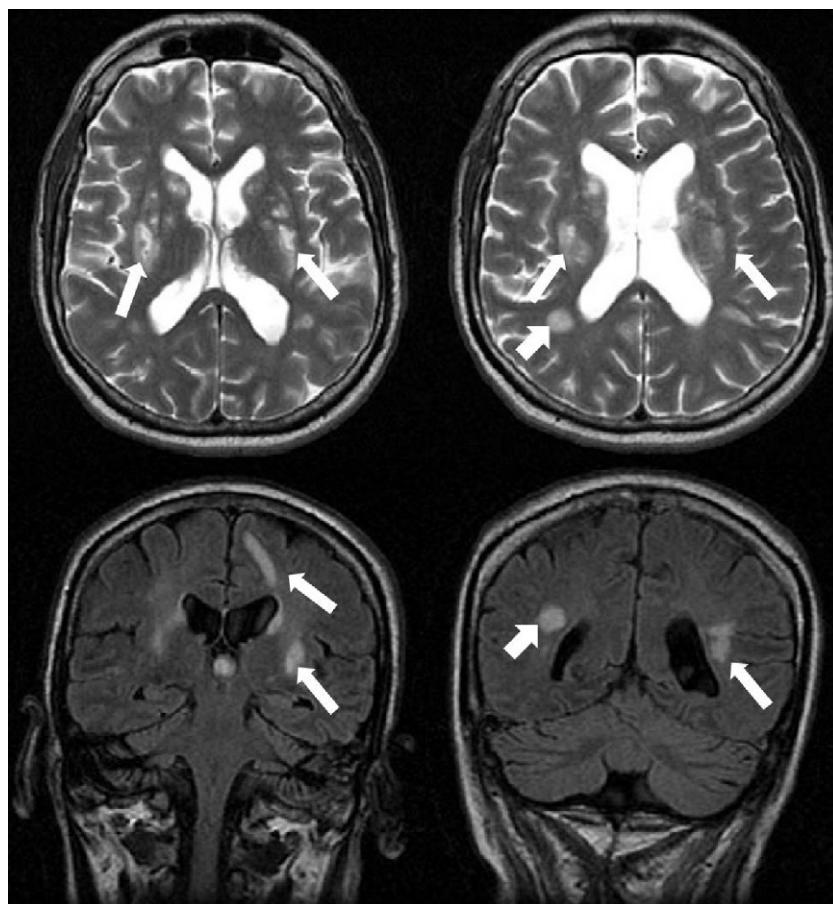


Figura 1 Resonancia nuclear magnética cerebral. Lesiones en ganglios de la base hiperintensas en T2 y T1, lesiones en sustancia blanca profunda y subcortical de predominio frontoparietal, hiperintensas en T2 y FLAIR, con realce variable tras administrar contraste.

inició tratamiento con meropenem, levofloxacino, linezolid, noradrenalina y actocortina y se solicitaron hemocultivos, urinocultivos y cultivos de esputo. Se solicitó un test rápido para gripe A que resultó positivo, al igual que la PCR para dicho virus y se inició tratamiento con oseltamivir. Tras la estabilización y extubación del paciente, se trasladó de nuevo a planta de Medicina Interna. Las radiografías de tórax realizadas fueron en todo momento normales. Todos los cultivos realizados, incluidos los del LCR, fueron negativos, por lo que se decidió retirar el tratamiento antibiótico. La fiebre desapareció, aunque sin mejoría desde el punto de vista neurológico. Se solicitó un nuevo estudio analítico incluyendo autoinmunidad (anticuerpos antinucleares, anticuerpos nucleares extraíbles y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo negativos) y serologías (virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis C y B, citomegalovirus y *Borrelia*, todos ellos negativos). En analíticas seriadas se objetivó un descenso progresivo de los valores de enzimas musculares, así como la normalización de los parámetros inflamatorios y de la función renal. El electroencefalograma reveló una encefalopatía difusa inespecífica y el estudio neuromuscular mostró alteraciones compatibles con una polirradiculoneuropatía de predominio axonal, distal y proximal, en ambas extremidades inferiores, con actividad degenerativa aguda. Ante dichos hallazgos, se inició tratamiento con inmunoglobulinas durante 5 días, sin objetivarse

respuesta alguna. Se realizó una resonancia nuclear magnética (RNM) cerebral (fig. 1) cuyos hallazgos fueron: lesiones en ganglios de la base hiperintensas en T2 y T1, numerosas lesiones en sustancia blanca profunda y subcortical de predominio frontoparietal, de distinta morfología, hiperintensas en T2 y FLAIR, que presentaban realce variable tras administrar contraste. Ante la sospecha de una encefalomielitis aguda diseminada (EMAD) se inició tratamiento con bolos de metilprednisolona a dosis de 1 g cada 24 horas, sin objetivarse respuesta desde el punto de vista neurológico. Tras finalizar dicho tratamiento, el paciente tuvo un empeoramiento brusco desde el punto de vista respiratorio y fiebre de 39 °C, manteniendo en todo momento una analítica normal y sin cambios en la radiografía de tórax. Se reinició el tratamiento antibiótico de amplio espectro sin respuesta, finalmente se produjo el éxito tras 23 días de ingreso. No se realizó necropsia por la negativa de sus familiares a dicha solicitud, se estableció el diagnóstico final como EMAD tras infección respiratoria por virus influenza H1N1 y shock séptico de origen no filiado.

Discusión

La EMAD es una enfermedad desmielinizante aguda postinfecciosa que afecta al sistema nervioso central entre 2 y

30 días después del cuadro infeccioso¹. Es más frecuente en niños, en los que aparece tras infecciones de vías respiratorias altas². De igual forma, se trata de un proceso que habitualmente se asocia a enfermedades exantemáticas virales características de la infancia o la vacunación de las mismas, como son varicela, rubeola o sarampión³. Su incidencia anual se sitúa en torno a 0,8 casos por 100.000 habitantes y la edad media de presentación es de 6,5 años⁴. En adultos su aparición es rara, aunque no existen datos concretos de incidencia. Suele asociarse a infecciones respiratorias de origen vírico aunque se han descrito casos en infecciones por *Borrelia*, *Streptococo*, *Legionella* o *Mycoplasma*⁵⁻⁷. La patogénesis de esta enfermedad no es del todo conocida, a grandes rasgos se trata de una enfermedad autoinmune del sistema nervioso central probablemente desencadenada por infecciones virales en pacientes predisponentes. Ciertos epítotos presentes en la estructura de algunos virus presentan una gran similitud con los de algunas proteínas de la mielina, como la proteína básica de la mielina y pueden desencadenar la respuesta de los linfocitos T contra dichas estructuras⁸. Tras la fase de activación, los linfocitos T activados proliferan en los órganos linfoides secundarios y posteriormente migran hacia el sistema nervioso central al recibir el estímulo de diferentes citocinas proinflamatorias. A su vez, tiene lugar la migración de monocitos, macrófagos y linfocitos T citotóxicos que, a través de la producción de proteasas, radicales libres de oxígeno y diferentes anticuerpos, rompen la barrera hematoencefálica y destruyen la vaina de mielina, pudiendo provocar incluso un daño axonal⁹.

Los síntomas iniciales pueden ser variados, incluyendo disminución del nivel de conciencia, fiebre, convulsiones, déficit neurológico focal, signos meníngeos, alteraciones sensitivas, afasia, alteraciones de pares craneales, paraparesia, paraplejia o tetraplejia. Según el tipo de afectación (cerebral, medular y radicular) predominante, las manifestaciones serán diferentes. En un estudio realizado en 2005 los síntomas más frecuentes fueron la paraparesia y la disminución del nivel de conciencia, hecho relacionado con un mayor porcentaje de pacientes con afectación encefalomieloradicular¹⁰.

Los criterios utilizados para el diagnóstico de esta enfermedad fueron propuestos para pacientes pediátricos y no han sido validados en pacientes adultos. Fundamentalmente se basan en una clínica compatible y hallazgos radiológicos sugerentes en la RNM cerebral¹¹. Los hallazgos radiológicos más característicos son lesiones multifocales con afectación predominante de sustancia blanca, hiperintensas en T2 y FLAIR, con afectación frecuente de ganglios de la base y tálamo y asociadas a lesiones medulares de forma frecuente¹². El análisis del LCR suele ser inespecífico, mostrando habitualmente hiperproteinorraquia y pleocitosis linfocitaria, aunque puede ser normal hasta en un 20% de los pacientes¹³. La detección de bandas oligoclonales en LCR suele ser negativa, lo que permite diferenciar los casos de esclerosis múltiple (EM) o EMAD, aunque las características clínicas y la afectación de ganglios de la base orientan también hacia el diagnóstico de EMAD y no de EM¹⁴. No existen ensayos clínicos que hayan podido demostrar la eficacia de ningún tratamiento dada la escasa incidencia de esta enfermedad. De todas formas, el tratamiento habitual se divide en dos partes: por un lado medidas de soporte

del paciente, como son una adecuada ventilación, tratamiento del edema cerebral o crisis convulsivas si existen, tratamiento de infecciones concomitantes y nutrición adecuada; y por otro, tratamientos específicos para las lesiones del sistema nervioso central. Inicialmente se recomienda un tratamiento con metilprednisolona intravenosa a dosis de 1 g diario durante 5 días, en caso de no existir respuesta podría utilizarse la plasmaféresis (entre 5 y 7 sesiones) o la infusión intravenosa de inmunoglobulinas (500 mg/kg diarios durante 5 días)¹⁵. La mortalidad de este proceso en niños ronda el 5%, es superior en adultos, en los que sitúa entre el 7 y el 25% respectivamente^{13,16}. Tras un primer episodio, hasta un 30% de los pacientes desarrollan nuevas lesiones desmielinizantes, por lo que son diagnosticados finalmente de esclerosis múltiple¹³.

El interés del caso presentado radica en dos hechos, por un lado, por su rareza en pacientes adultos en relación con infección o vacunación por el virus H1N1. La asociación de la EMAD con la infección y vacunación por el virus de la gripe A (H1N1) ha sido descrita en pocos pacientes, respondiendo adecuadamente al tratamiento en todos ellos¹⁷⁻¹⁹. Por otro lado, es importante resaltar la importancia de la sospecha diagnóstica para iniciar un tratamiento precoz, pues se trata de una enfermedad que presenta una alta mortalidad en el adulto.

Bibliografía

1. Sonneville R, Klein I, de Broucker T, Wolff M. Post-infectious encephalitis in adults: diagnosis and management. *J Infect*. 2009;58:321-8.
2. Dale RC, de Sousa C, Chong WK, Cox TC, Harding B, Neville BG. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain*. 2000;123:2407-22.
3. Johnson RT, Griffin DE, Hirsch RL, Wolinsky JS, Roedenbeck S, Lindo de Soriano I, et al. Measles encephalomyelitis-clinical and immunologic studies. *N Engl J Med*. 1984;310:137-41.
4. Huynh W, Cordato DJ, Kehdi E, Masters LT, Dedousis C. Post-vaccination encephalomyelitis: literature review and illustrative case. *J Clin Neurosci*. 2008;15:1315-22.
5. van Assen S, Bosma F, Staals LM, Kullberg BJ, Melchers WJ, Lammens M, et al. Acute disseminated encephalomyelitis associated with *Borrelia burgdorferi*. *J Neurol*. 2004;251:626-9.
6. Ning MM, Smirnakis S, Furie KL, Sheen VL. Adult acute disseminated encephalomyelitis associated with poststreptococcal infection. *J Clin Neurosci*. 2005;12:298-300.
7. de Lau LM, Siepmann DA, Remmers MJ, Terwindt GM, Hintzen RQ. Acute disseminating encephalomyelitis following legionnaires disease. *Arch Neurol*. 2010;67:623-6.
8. Bray PF, Luka J, Culp KW, Schlight JP. Antibodies against Epstein-Barr nuclear antigen (EBNA) in multiple sclerosis CSF, and two pentapeptide sequence identities between EBNA and myelin basic protein. *Neurology*. 1992;42:1798-804.
9. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:683-747.
10. Marchioni E, Ravaglia S, Piccolo G, Furione M, Zardini E, Franciotta D, et al. Postinfectious inflammatory disorders: subgroups based on prospective follow-up. *Neurology*. 2005;65:1057-65.
11. Krupp LB, Banwell B, Tenembaum S. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology*. 2007;68:S7-12.
12. Rossi A. Imaging of acute disseminated encephalomyelitis. *Neuroimaging Clin N Am*. 2008;18:149-61, ix.

13. Schwarz S, Mohr A, Knauth M, Wildemann B, Storch-Hagenlocher B. Acute disseminated encephalomyelitis: a follow-up study of 40 adult patients. *Neurology*. 2001;56:1313–8.
14. de Seze J, Debouverie M, Zephir H, Lebrun C, Blanc F, Bourg V, et al. Acute fulminant demyelinating disease: a descriptive study of 60 patients. *Arch Neurol*. 2007;64: 1426–32.
15. Wender M. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). *J Neuroimmunol*. 2011;231:92–9.
16. Sonneville R, Demeret S, Klein I, Bouadma L, Mourvillier B, Audibert J, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in the intensive care unit: clinical features and outcome of 20 adults. *Intensive Care Med*. 2008;34:528–32.
17. Yang J, Wang YG, Xu YL, Ren XL, Mao Y, Li XWA. (H1N1) influenza pneumonia with acute disseminated encephalomyelitis: a case report. *Biomed Environ Sci*. 2010;23:323–6.
18. Denholm JT, Neal A, Yan B, Petty S, Knox J, French C, et al. Acute encephalomyelitis syndromes associated with H1N1 09 influenza vaccination. *Neurology*. 2010;75:2246–8.
19. Wang J, Duan S, Zhao J, Zhang L. Acute disseminated encephalomyelitis associated with Influenza A H1N1 infection. *Neurol Sci*. 2011;32:907–9.