

Encefalomiелitis aguda diseminada: simulando enfermedad cerebrovascular en un adolescente

Acute disseminated encephalomyelitis: simulating cerebrovascular disease in an adolescent

Sebastián Posada Bustos (1), Eugenia Espinosa García (2)

RESUMEN

La encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM) es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central (SNC), de baja prevalencia, con predominio de presentación en población pediátrica.

Describir y revisar la presentación clínica de un paciente con ADEM, su proceso diagnóstico y el manejo terapéutico, de acuerdo con la evidencia disponible.

Adolescente masculino de 17 años, sin antecedentes de importancia, con cuadro de cefalea hemisférica derecha, tipo punzada, de alta intensidad, dos semanas de evolución y posterior compromiso agudo neurológico multifocal con encefalopatía, hemiparesia y diplopía. Se realiza estudio con resonancia de cerebro contrastada que pone en evidencia lesiones hiperintensas a nivel de tallo, cerebelo y ganglios basales. Estas lesiones son asimétricas, unilaterales y agudas y siguen el trayecto vascular de la arteria cerebelosa posteroinferior (PICA), sin restricción a la difusión o cambios en mapa ADC. Inicialmente se sospecha evento cerebrovascular (ECV) y se estudia con angiorresonancia normal, ayudas diagnósticas para causas cardioembólicas y trombofilias negativas. Al considerar lesiones no se sugieren cambios de origen isquémico, pero sí desmielinizantes. Se inicia manejo con pulsos de metilprednisolona con resolución de hemiparesia y encefalopatía. En seguimiento a 18 meses, el paciente no ha presentado nuevos eventos clínicos o radiológicos.

La ADEM es una patología infrecuente en la edad pediátrica, con un diagnóstico basado en la clínica y hallazgos imagenológicos en resonancia magnética. Su presentación clínica puede ser inespecífica y como en este caso simular enfermedad cerebrovascular, y el tratamiento se basa en inmunomoduladores, principalmente corticoides, con una tasa de recuperación favorable en las series previamente reportadas.

PALABRAS CLAVE: encefalomiелitis aguda diseminada; encefalopatías; pediatría (DeCS)

SUMMARY

Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) is a low-prevalence demyelinating disease of the central nervous system (CNS) with a predominance of presentation in the pediatric population.

To describe and review the clinical presentation of a patient with ADEM, its diagnostic process and therapeutic management according to the available evidence.

A 17-year-old male adolescent, with a 2-week history of high-intensity right-sided headache, stitching type, subsequent acute multifocal neurological compromise with encephalopathy, hemiparesis, and diplopia. A contrast-enhanced brain resonance study with evidence of hyperintense lesions at the level of the stem, cerebellum, and basal ganglia, asymmetric, unilateral, acute, following the vascular path of the posteroinferior cerebellar artery (PICA), but without restriction to diffusion or changes on the ADC map, so that an initial

(1) Residente de Neurología Pediátrica, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia; Instituto Roosevelt, Bogotá, Colombia.

(2) Neuróloga pediatra, profesora titular, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia, y Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia. Instituto Roosevelt, Bogotá, Colombia. Coordinadora de posgrado de Neurología Pediátrica, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

Contribución de los autores: Los autores participaron en la planificación, búsqueda de literatura, recolección de imágenes, análisis y redacción del caso, así como en la decisión de publicación

Recibido 4/8/20. Aceptado: 23/3/21.

Correspondencia: Sebastián Posada Bustos, sebastian.posada123@gmail.com

suspicion of cerebrovascular event (CVD) is made, studying with normal angioresonance, diagnostic aids for negative cardioembolic causes and thrombophilias. Considering that lesions do not suggest changes of ischemic origin, but if they are demyelinating, management with methylprednisolone pulses with resolution of hemiparesis and encephalopathy is initiated. In the 18-month follow-up, the patient has not presented new clinical or radiological events.

ADEM, is an infrequent pathology in pediatric age, with a diagnosis based on the clinic and magnetic resonance imaging findings, its clinical presentation may be nonspecific and as in this case simulate cerebrovascular disease, the treatment is based on immunomodulatory treatment, mainly corticosteroids, with a favorable recovery rate in the previously reported series.

KEYWORDS: encephalomyelitis, acute disseminated; brain diseases; pediatrics (MeSH).

INTRODUCCIÓN

La encefalomyelitis diseminada aguda (ADEM) es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) caracterizada clínicamente por síntomas neurológicos polifocales de nueva aparición, junto con evidencia en neuroimagen de desmielinización multifocal (1). Es una enfermedad de baja prevalencia, con un cuadro clínico inespecífico que puede simular otras patologías, el cual se debe diferenciar de otras enfermedades autoinmunes desmielinizantes como la esclerosis múltiple. A continuación se presenta el caso de un paciente con un cuadro clínico de inicio inespecífico, con imágenes y evolución concluyentes de esta enfermedad.

Presentación del caso

Adolescente masculino de 17 años, natural y procedente de Bojacá, Cundinamarca, con antecedente de bradicardia sinusal, sin antecedente de infecciones previas al cuadro u otras patologías. El paciente presenta cuadro de cefalea hemicraneal derecha tipo punzada, de alta intensidad de 14 días de evolución que lo despierta durante el sueño y lo incapacita para sus actividades diarias, por lo que había consultado inicialmente al hospital de baja complejidad, donde se inició manejo con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) sin que hubiera mejoría. Consulta de nuevo por persistencia de cefalea, añadida a episodios eméticos no asociados con fiebre, con examen neurológico referido en la historia clínica como normal. Se considera que padece migraña y se continúa el manejo con analgésicos; además, se realiza tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo, la cual se reporta como normal. Ante el poco control de la cefalea, el paciente es remitido para valoración por neurología pediátrica.

Al ingresar a la institución el paciente presenta episodio de fiebre aislado, astenia y adinamia, persistencia de cefalea hemicraneal derecha y refiere diplopía e inestabilidad para la marcha. Al examen físico presenta bradicardia (35 latidos por minuto), cifras tensionales elevadas y somno-

lencia. Además, se muestra orientado, hipoproxésico, sin alteración de movimientos oculares, con diplopía, fondo de ojo, ausencia de pulso venoso bilateral, parálisis facial central izquierda y sin compromiso de pares craneales bajos. También presenta hemiparesia derecha de predominio distal, reflejos miotendinosos exaltados en miembro inferior derecho y sensibilidad superficial y profunda sin alteraciones. Su respuesta plantar es neutra y bilateral, en tanto que la marcha muestra aumento de polígono de sustentación y lateropulsión hacia la izquierda. No presenta dismetría o disdiacocinecia.

Se sospecha la presencia de una lesión que ocupa el espacio cerebral, por lo cual se inicia monitoreo en unidad de cuidado intensivo y manejo con dexametasona. Se solicita resonancia magnética cerebral con contraste que pone de manifiesto múltiples lesiones hiperintensas en secuencias T2 y FLAIR, sin restricción en la difusión, que comprometen la región mesencefálica derecha y se extienden hacia la región pónica y gangliobasal de ese lado. Lo anterior se asocia con lesiones en la porción posteroinferior de lóbulo cerebeloso derecho sin mayor representación en la secuencia T1. La distribución de las lesiones en el territorio vascular de la arteria cerebelosa posteroinferior (PICA) no muestra cambios en la difusión ni hallazgos sugestivos de lesión isquémica por imágenes (figura 1 A y B).

Debido al cuadro clínico y las imágenes se decide ampliar el estudio para descartar etiología isquémica vascular. Para tal fin se realiza una angiorresonancia de cerebro y cuello, la cual no muestra alteraciones vasculares ni malformaciones; asimismo, se realiza un ecocardiograma, sin alteraciones, y tras la valoración por cardiología se descarta un trastorno de conducción cardíaca. Además, se llevan a cabo estudios para trombofilia y vasculitis que resultan ser negativos. De manera llamativa, el paciente presenta mejoría de estado de conciencia luego de la administración de corticoide (dexametasona), por lo que teniendo en cuenta los exámenes de pesquisa vasculares negativos y el cuadro clínico de paciente, el diagnóstico se reorienta a ADEM. Dos semanas más tarde

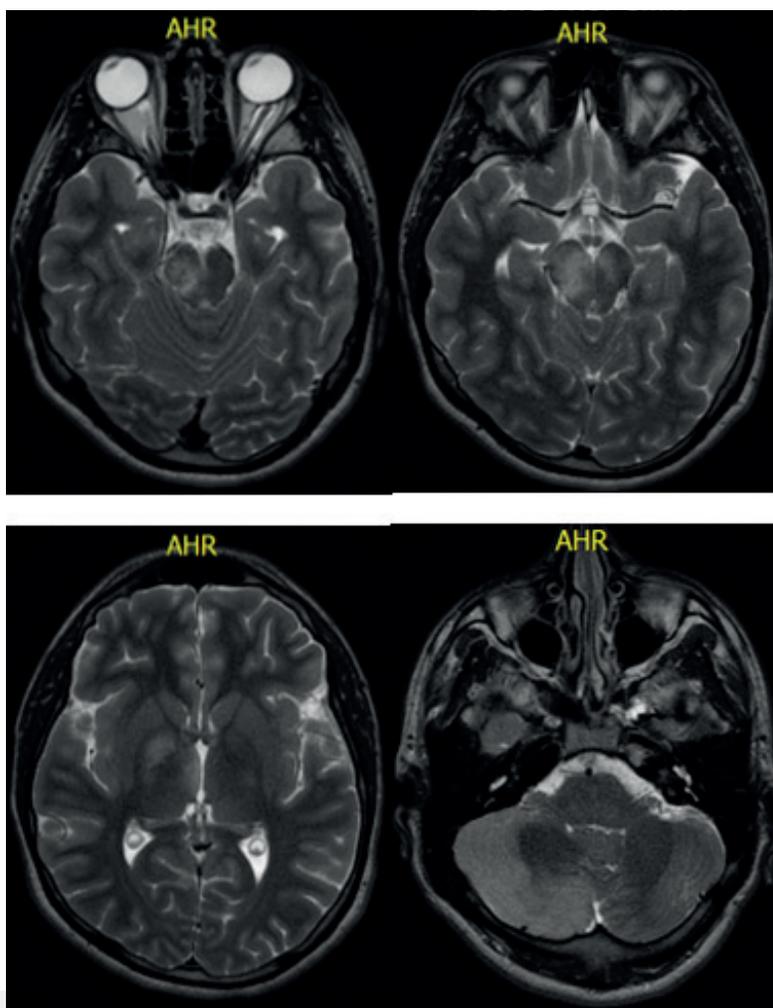


Figura 1 A. Cortes axiales de resonancia magnética cerebral, secuencia T2

Lesiones hiperintensas en región de mesencéfalo, tegmento pónico, brazo posterior de la cápsula interna y región gangliobasal derecha asociado con lesiones en porción posteroinferior de lóbulo cerebeloso del lado derecho.

Fuente: Autores - propia del caso.

se solicita resonancia magnética cerebral con espectroscopia que reporta persistencia de las lesiones mencionadas previamente, sin cambios significativos ni alteraciones espectrales que sugieran necrosis o proceso neoplásico.

Se realizan potenciales evocados visuales, los cuales son normales. Ante la resolución de la encefalopatía, se lleva a cabo punción lumbar con manometría normal, citoquímico de líquido cefalorraquídeo (LCR) sin signos sugestivos de infección o inflamación, gram sin gérmenes, film array negativo, así como estudio para primer evento desmielinizante con bandas oligoclonales, anticuerpos antiacuporinas 4 y anticuerpos anti MOG (glicoproteína de la mielina de oligodendrocitos) en suero y LCR con resultados negativos. Se inicia ciclo con pulsos de metilprednisolona a 1 g IV

cada día por cinco días, con mejoría de hemiparesia derecha y resolución de inestabilidad para la marcha. El paciente egresa sin nuevos signos de compromiso neurológico. En el seguimiento a los 18 meses no presenta deterioro clínico ni radiológico.

DISCUSIÓN

La ADEM es una enfermedad desmielinizante del SNC mediada por mecanismos inmunitarios, caracterizada por síntomas neurológicos polifocales de nueva aparición que incluyen encefalopatía y fiebre, junto con evidencia en neuroimagen de desmielinización multifocal (1). Es una enfermedad rara, con una prevalencia estimada de un caso

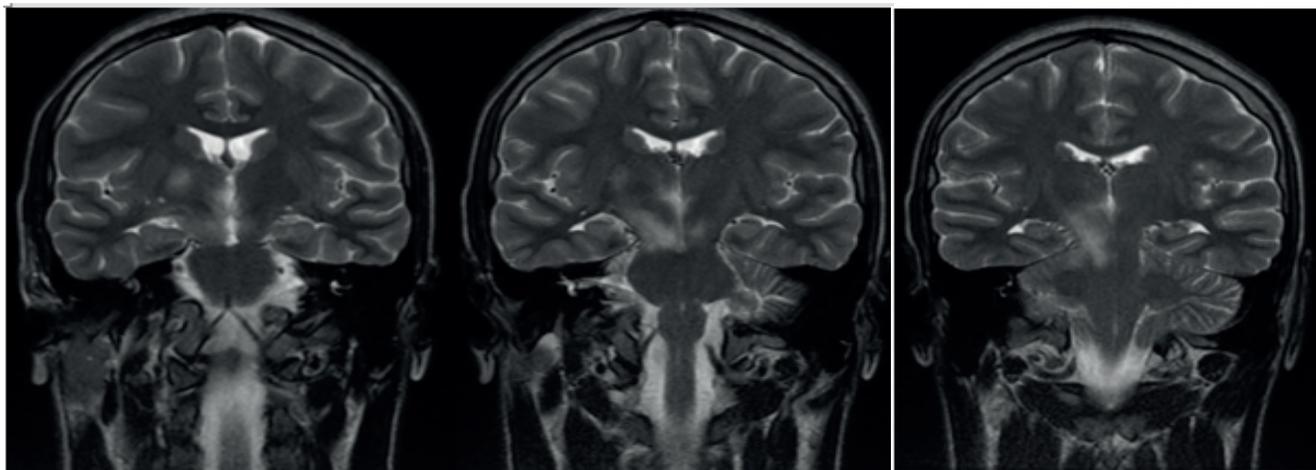


Figura 1 B. Cortes coronales de resonancia magnética cerebral, secuencia T2
Lesiones hiperintensas en región de mesencéfalo, tegmento pónico, brazo posterior de la cápsula interna y región
gangliobasal derecha.
Fuente: Autores - propia del caso.

por cada 125 000-250 000 personas; la mayoría de los casos ocurren en niños (pico por debajo de los 10 años y el resto entre las edades de 10 y 20 años). Aunque se puede presentar en adultos, es menos frecuente, con predominio de presentación en el sexo masculino (2). Suele ser precedida por infecciones virales respiratorias o gastrointestinales hasta en un 75 % o en algunos casos después de la vacunación (3). En el caso del paciente, es un adolescente de 17 años, dentro del grupo etario en el que se presenta la enfermedad, aunque sin encontrarse antecedente de infección viral, a pesar de que al ingresar a nuestra institución se encontraba febril.

Las hipótesis más importantes en relación con su etiología señalan que se desencadena por la activación de las células T reactivas a la mielina debido al mimetismo molecular, lo que ocasionaría una respuesta autoinmune contra el SNC (4).

El cuadro clínico se caracteriza por déficit neurológico multifocal con origen en diferentes regiones del SNC, asociado con encefalopatía (4,5). En un estudio de 228 pacientes con ADEM se encontró que el inicio polifocal se presenta en el 98 % de los pacientes, la encefalopatía en el 70 %, síntomas como cefalea en el 53 %, náusea y vómito en el 38 % y fiebre en el 40 %, seguidos de síntomas menos frecuentes como convulsiones, ataxia, alteraciones visuales, alteraciones de pares craneales y meningismo (6-8). En el presente caso, el paciente inicia con cuadro de cefalea de dos semanas de evolución, con un pico febril aislado y posterior deterioro neurológico debido al compromiso de la conciencia, además de síntomas neurológicos multifocales causados por parálisis facial, diplopía, hemiparesia y alteración de la marcha, lo que concuerda con la clínica típica del ADEM.

Con respecto a los hallazgos en resonancia magnética (RM), en secuencia T2 ponderada y secuencia de recuperación de inversión atenuada de fluido (FLAIR) se ponen en evidencia múltiples lesiones hiperintensas bilaterales, asimétricas, irregulares y escasamente delimitadas (1). Las lesiones típicamente afectan la sustancia blanca subcortical y central, gris cortical, tálamo, ganglios basales, cerebelo y tronco encefálico, mientras que las lesiones hipointensas en T1 son raras (9). Las lesiones talámicas y de ganglios basales son comunes y más indicativas de ADEM, en tanto que la presencia o persistencia de lesiones hipointensas en materia blanca, así como las lesiones periventriculares son más predictivas de esclerosis múltiple (EM). A pesar de los avances en resonancia magnética cerebral, el diagnóstico definitivo de ADEM en el momento de la presentación inicial es un reto diagnóstico, por lo que se han creado varios grupos de criterios radiológicos para diferenciar EM de ADEM, dentro de los que se encuentran KIDMUS, Barkhof, Callen y Verhey, con sensibilidades de 75-95 % y especificidad de 90-95 % (4,10). Se recomienda llevar a cabo un seguimiento con resonancia magnética para definir diagnóstico definitivo (5,11). En la tabla 1 se hace un breve resumen de las características principales de los síndromes desmielinizantes en pediatría.

En el caso del paciente, en la RM se observan lesiones hiperintensas en T2 y FLAIR que comprometen la región mesencefálica de lado derecho y se extienden hacia la región pónica y gangliobasal del mismo lado, así como hacia la región posteroinferior del cerebelo, con pobre representación en secuencia T1; estos hallazgos se encuentran a favor

Tabla 1. Síndromes desmielinizantes adquiridos en pediatría

Síndrome	Características clínicas	Hallazgos imagenológicos
ADEM	Encefalopatía asociada con síntomas neurológicos multifocales, atribuida a una causa desmielinizante, inflamatoria que afecta múltiples áreas del SNC	Lesiones bilaterales o no, asimétricas, hiperintensas en T2 en sustancia blanca y sustancia gris de núcleos de la base
ADEM multifásico	Antecedente de ADEM hace más de tres meses, seguido de nuevo evento de encefalopatía y disfunción neurológica, asociada con nuevas lesiones desmielinizantes en nuevas localizaciones en SNC	No acumulación de lesiones silenciosas entre ataques Nuevas áreas de desmielinización Las lesiones iniciales pueden aumentar de tamaño o estar en resolución
Esclerosis Múltiple	Síndrome de alteración neurológica monofocal o multifocal con evidencia clínica o radiológica de diseminación de lesiones en tiempo y espacio (criterios de McDonald)	Lesiones desmielinizantes periventriculares, yuxtacorticales, de tallo cerebral, médula espinal que se diseminan en secuencias T2 y T1, nuevas y antiguas
Espectro de la neuromielitis óptica	Episodio monofásico de neuritis óptica, mielitis transversa, síndrome de área postrema, síndrome agudo de tallo cerebral o síndrome cerebral agudo, usualmente asociado con seropositividad de anticuerpos antiacuporina 4	Lesiones longitudinales de médula espinal Edema y aumento de señal T2 de nervios ópticos Lesiones cerebrales en región hipotalámica, tallo cerebral, no consistentes con esclerosis múltiple
Espectro anti-MOG (glioproteína de la mielina de oligodendrocitos)	ADEM, ADEM multifásico, ADEM seguido de neuritis óptica, neuritis óptica aislada, mielitis transversa y longitudinalmente extensa. Más común en niños	Lesiones pobremente demarcadas desmielinizantes que comprometen la sustancia gris profunda, yuxtacortical y la sustancia blanca periventricular. Compromiso bilateral de nervio óptico

Fuente: modificado de (9) y (12)

del ADEM. Estudios previos han mostrado compromiso en ADEM a nivel de tallo cerebral en un 52 %, cerebelar en un 41 % y gangliobasal en un 63 % (6). Inicialmente, llamó la atención la distribución de las lesiones puesto que cubren el territorio vascular de la PICA; sin embargo, las lesiones no presentaban restricción de la difusión, aspecto radiológico de lesiones por isquemia o clínica concordante con este cuadro. Es de resaltar que a diferencia de los casos típicos de ADEM este paciente no presenta lesiones bilaterales, sino que, por el contrario, tiene compromiso en regiones derechas (3).

Los hallazgos del LCR no son confirmatorios para el diagnóstico; lo más importante es descartar etiología infecciosa. El conteo de leucocitos es normal en el 42-72% los pacientes, puede encontrarse pleocitosis en un porcentaje variable (24-50%), que es leve, con predominio de linfocitos y aumento de proteínas en el 15-60% de los casos (13,14). Las bandas oligoclonales típicamente están ausentes; en algunos estudios se ha reportado positividad hasta en el 30% de los pacientes (15). En este caso, los hallazgos del LCR fueron normales, se excluyó infección, con bandas oligoclonales comparativas en suero y LCR negativas. El resto de los estudios para primer evento desmielinizante,

anticuerpos antiacuporina 4 y anti MOG en suero y LCR fueron negativos. Tales estudios son importantes puesto que predicen mayor riesgo de recurrencia y manejo terapéutico a largo plazo.

En el 2007, el International Paediatric MS Study Group (IPMSSG) propuso los criterios diagnósticos de ADEM, los cuales luego de ser actualizados en el 2013, quedaron configurados de la siguiente manera: un primer evento clínico de presunta causa desmielinizante inflamatoria con sintomatología del SNC; encefalopatía (alteración de la conciencia o del comportamiento no explicada por fiebre, enfermedad sistémica o postictal); anomalías en la RM consistentes con desmielinización durante la fase aguda (tres meses), sin nuevos hallazgos clínicos o de resonancia magnética cerebral tres meses o más después del inicio clínico (1,16). El cuadro clínico del presente informe cumple con los criterios establecidos, con inicio sintomático polifocal, encefalopatía y hallazgos compatibles en resonancia magnética cerebral sin progresión. Los cuadros que se presentan con recaídas se han denominado encefalomiелitis aguda multifásica, ya que cursa como dos o más episodios de síntomas neurológicos de diferente presentación (1).

Con relación al tratamiento, no hay estudios aleatorizados controlados para el manejo de ADEM; el tratamiento se basa en estudios observacionales y opiniones de expertos, la primera línea es metilprednisolona a dosis de 20-30 mg/kg/día (máximo 1 g/día) por cinco días, seguido de un ciclo vía oral por 4-6 semanas con prednisolona a dosis de 1-2 mg/kg/día (17). El uso de inmunoglobulina IV se ha descrito en reportes de casos combinado con corticoides o como segunda línea a dosis de 2 g/kg por 2-5 días (18). La plasmaféresis se recomienda en pacientes refractarios a manejo inicial (19). En nuestro caso, el paciente respondió favorablemente a la terapia de primera línea.

La ADEM tiene un pronóstico favorable, con una buena recuperación reportada en el 60-85% de los pacientes. La discapacidad grave residual es rara y la mortalidad es menor

al 5% (3). Alrededor del 10% de los niños experimenta deterioro cognitivo residual o cambios en estado de ánimo o comportamiento (3,20).

CONCLUSIÓN

La ADEM es una entidad de baja prevalencia, más común en la edad pediátrica, su diagnóstico se basa fundamentalmente en el cuadro clínico y los hallazgos por resonancia magnética. Aún faltan estudios de investigación básica y clínica para terminar de caracterizar esta enfermedad y establecer un diagnóstico y tratamiento más dirigido.

Conflicto de interés

Los autores manifiestan no tener conflictos de intereses en este estudio.

REFERENCIAS

- Pohl D, Alper G, Van Haren K, Kornberg A, Lucchinetti C, Tenenbaum S, et al. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology*. 2016;87(9 Supl 2):S38-S45. doi: 10.1212/WNL.0000000000002825.
- Paliwal VK. Acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurol India* 2016;64:1193-4. doi: 10.4103/0028-3886.193783.
- Berzeto G, Cortese A, Ravaglia S, Marchioni E. Diagnosis and therapy of acute disseminated encephalomyelitis and its variants. *Expert Rev Neurother*. 2015;16(1):83-101. doi: 10.1586/14737175.2015.1126510.
- Koelman D, Mateen F. Acute disseminated encephalomyelitis: current controversies in diagnosis and outcome. *J Neurol*. 2015;262(9):2013-24. doi: 10.1007/s00415-015-7694-7.
- George T, Basin A, Avva U, Taylor M, Muhammed J, Ogedegbe C. Early recognition and treatment of acute disseminated encephalomyelitis in pediatrics: a case series. *Pediatr Emerg Care*. 2019. doi: 10.1097/PEC.0000000000001771. Online ahead of print.
- Koelman D, Chahin S, Mar S, Venkatesan A, Hoganson G, Yeshokumar A, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in 228 patients. *Neurology*. 2016;86(22):2085-93. doi: 10.1212/WNL.0000000000002723.
- Giri PP, Bhattyacharya S, Das D, Mukhopadhyaya S. Acute disseminated encephalomyelitis: A clinical and neuroradiological profile of pediatric patients. *Neurol India*. 2016;64:1187-92. doi: 10.4103/0028-3886.193808.
- Elkhatay HA, El-Rashidy OF, Elagouza IA, Zaitoun R, Abbas YAA. Childhood acute disseminated encephalomyelitis: an Egyptian pilot study. *Acta Neurol Belg*. 2020;120(3):549-55. doi: 10.1007/s13760-017-0869-5.
- Chitnis T. Pediatric central nervous system demyelinating diseases. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2019;25(3):793-814. doi: 10.1212/CON.0000000000000730.
- Steiner I, Kennedy P. Acute disseminated encephalomyelitis: current knowledge and open questions. *J Neurovirol*. 2015;21(5):473-9. doi: 10.1007/s13365-015-0353-z.
- Koelman D, Benkeser D, Klein J, Mateen F. Acute disseminated encephalomyelitis: prognostic value of early follow-up brain MRI. *J Neurol*. 2017;264(8):1754-62. doi: 10.1007/s00415-017-8563-3.
- Höftberger R, Lassmann H. Inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *Handb Clin Neurol*. 2017;145:263-83. doi: 10.1016/B978-0-12-802395-2.00019-5.
- Torisu H, Kira R, Ishizaki Y, Sanefuji M, Yamaguchi Y, Yasumoto S, et al. Clinical study of childhood acute disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis, and acute transverse myelitis in Fukuoka Prefecture, Japan. *Brain Dev*. 2010;32:454-62. doi: 10.1016/j.braindev.2009.10.006.
- Tenenbaum S, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology*. 2002;59:1224-31. doi: 10.1212/wnl.59.8.1224.
- Dale RC, de Sousa C, Chong WK et al. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain*. 2000;123:2407-22. doi: 10.1093/brain/123.12.2407.
- Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelination disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler*. 2013;19:1261-7. doi: 10.1177/1352458513484547.
- Waldman AT, Gorman MP, Rensel MR, Austin TE, Hertz DP, Kuntz NL. Management of pediatric central nervous system demyelinating disorders: consensus of United States neurologists. *J Child Neurol*. 2011;26:675-82. doi: 10.1177/0883073810395141.
- Pradhan S, Gupta RP, Shashank S, Pandey N. Intravenous immunoglobulin therapy in acute disseminated encephalomyelitis. *J Neurol Sci* 1999;165:56-61. doi: 10.1016/s0022-510x(99)00072-6.
- Pohl D, Tenenbaum S. Treatment of acute disseminated encephalomyelitis. *Curr Treat Options Neurol*. 2012;14: 264-75. doi: 10.1007/s11940-012-0170-0.
- Ketelslegers IA, Visser IE, Neuteboom RF, Boon M, Catsman-Berrevoets CE, Hintzen RQ. Disease course and outcome of acute disseminated encephalomyelitis is more severe in adults than in children. *Mult Scler*. 2011;17(4):441-8. doi: 10.1177/1352458510390068.