



Encefalitis letárgica: ¿enfermedad o síndrome? Actualidades en la etiopatogenia de la enfermedad de Von Economo

RESUMEN

Entre 1917 y 1920, la encefalitis letárgica fue una enfermedad neurológica epidémica, a menudo mortal. En adultos adoptó típicamente diversas manifestaciones somáticas de presentación variable (extrapiramidalismo [parkinsonismo postencefalítico]/disfunción de nervios craneales). Esta enfermedad misteriosa, epidémica y devastadora causó la muerte de cerca de 500,000 personas en Europa central entre 1917 y 1920. Se le denominó popularmente "la enfermedad del sueño". A partir de 1940 esta enfermedad continuó ocurriendo esporádicamente, pero no más de manera epidémica. La descripción original de la encefalitis letárgica se ha atribuido al Barón Constantin Von Economo; sin embargo, éste nunca estableció una relación entre el microorganismo etiológico de la influenza con la encefalitis letárgica. Esta asociación se aclaró después de varias décadas (Vilensky y su grupo, 2008). En la actualidad se considera un trastorno poco frecuente, con casos esporádicos mencionados en la bibliografía médica después de 1921; recientemente se identificaron diversos agentes que comparten la fisiopatología de esta entidad y neurotropismo dirigido a la sustancia negra del mesencéfalo, entre ellos: seroconversión del coxsackievirus B3, virus de la encefalitis japonesa, virus de la influenza N1H1 (VIN1H1), virus de St. Louis, herpes virus humano tipo 8, virus del Oeste del Nilo (VON) y poliovirus. Comunicamos un caso de encefalitis letárgica sin determinación de su causa.

Palabras clave: encefalitis letárgica, parkinsonismo postencefalítico, enfermedad del sueño, virus de la influenza AN1H1, C. Von Economo, sustancia negra, virus del Oeste del Nilo, poliovirus.

Edgar Arrazola-Cortés,¹ Sergio Sauri-Suárez,² Dalia I González-Bustamante,⁶ Erika Meza-Dávalos,³ Josefina Hernández-Cervantes,⁴ Jorge Varela-Blanco⁵

¹ Neurólogo y residente de neurofisiología.

² Neurólogo, Servicio de Neurología.

³ Maestría en Neuropsicología, servicio de Investigación Clínica.

⁴ Neurofisióloga, Jefa del Departamento de Neurofisiología.

⁵ Neurofisiólogo, Departamento de Neurofisiología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

⁶ Neuróloga, Hospital Regional número 72, IMSS.

Recibido: 17 de julio 2013

Aceptado: octubre 2013

Correspondencia

Dr. Sergio Sauri Suárez
Servicio de Neurología, Centro Médico
Nacional 20 de Noviembre
Félix Cuevas 540
03100 México, DF
sergiosauri@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como:

Arrazola-Cortés E, Sauri-Suárez S, González-Bustamante DI, Meza-Dávalos E y col. Encefalitis letárgica: ¿enfermedad o síndrome? Actualidades en la etiopatogenia de la enfermedad de Von Economo. Med Int Méx 2014;30:73-87.



Lethargic Encephalitis: Disease or Syndrome? Up-to-day in the Etiopathogenics of the Von Economo Disease

ABSTRACT

Between 1917-1920, the encephalitis lethargic was an epidemic neurological disease, often lethal. In adults it adopted various somatic manifestations with variable presentation (extrapyramidal symptoms [post-encephalitic parkinsonism]/ cranial nerve dysfunction). This mysterious, epidemic and devastating disease led to the death of nearly 500,000 peoples in Central Europe between 1917 and 1920 called "sleeping sickness". After 1940 the disease continued sporadically, but never in an epidemic manner. The original description is attributed to the Baron Constantin Von Economo, but he never correlated influenza etiologic microorganism with the development of encephalitis. This association was cleared after several decades until 2008. Currently it is considered a rare disorder with sporadic cases mentioned in the literature after 1921. Recently there are several agents identified sharing pathogenesis of this condition and its affinity to injure the substantia nigra bilaterally including: Coxsackievirus-seroconversion-B3, Japanese encephalitis virus, AN1H1 influenza virus, human herpes virus type-8, St. Louis virus, West Nile virus, and polioviruses. We present a case with lethargic encephalitis without identification of the etiologic agent.

Key words: lethargic encephalitis, post-encephalitic parkinsonism, sleeping sickness, Constantin Von Economo, substantia nigra, influenza virus AN1H1, West Nile virus, polioviruses.

Edgar Arrazola-Cortés,¹ Sergio Sauri-Suárez,² Dalia I González-Bustamante,⁶ Erika Meza-Dávalos,³ Josefina Hernández-Cervantes,⁴ Jorge Varela-Blanco⁵

¹Neurologist and resident of neurophysiology.

²Neurologist, Department of Neurology.

³Master in Neuropsychology, Department of Clinical Research.

⁴Neurophysiologist, Chief of the Department of Neurophysiology.

⁵Neurophysiologist, Department of Neurophysiology.

⁶Neurofisiólogo, Departamento de Neurofisiología. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

⁷Neurologist, Hospital Regional 72, IMSS.

Received: July 17, 2013

Accepted: October 2013

Correspondence to:

Sergio Sauri Suárez
Department of Neurology, Centro Médico
Nacional 20 de Noviembre
Félix Cuevas 540
03100 México, DF
sergiosauri@yahoo.com.mx

This article must be quoted:

Arrazola-Cortés E, García S, Sauri-Suárez S, González-Bustamante DI, Meza-Dávalos E, et al. Encefalitis letárgica: ¿enfermedad o síndrome? Actualidades en la etiopatogenia de la enfermedad de Von Economo. Med Int Méx 2014;30:73-87.

Paciente masculino de 17 años de edad, originario y residente de Cherán, Michoacán, México, estudiante de bachillerato, soltero, sin hijos, diestro, católico.

Inició su padecimiento el 4 de agosto de 2010 con cefalea, fiebre, disartria, disnea de medianos a pequeños esfuerzos de rápida evolución (un día), respiración paradójica y tiros intercostales, siguió inmediatamente con cuadriparesia, somnolencia y progresó rápidamente al estupor. Fue enviado al Centro Médico Nacional 20 de Noviembre el 19 de agosto de 2010, con resonancia magnética de encéfalo que mostró hiperintensidad en T2 y FLAIR (Figura 1 A y B) e hipointensidad en T1 simple y sin reforzamiento con medio de contraste (Figura 1 C y D) en la sustancia negra bilateral; la punción lumbar, con estudio citoquímico de líquido cefalorra-

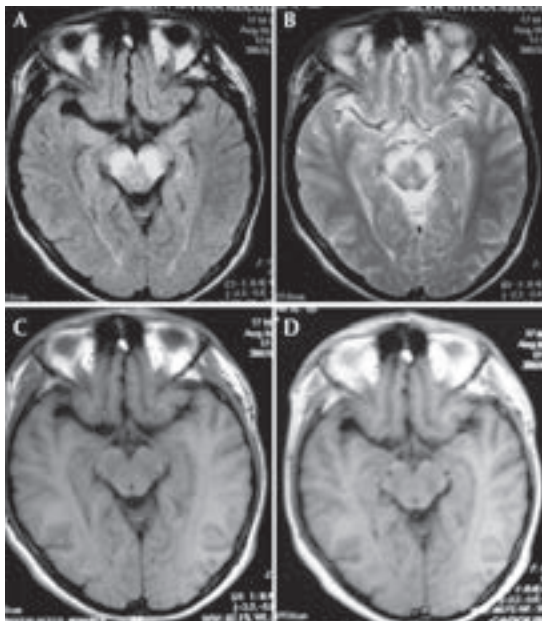


Figura 1. Resonancia magnética nuclear del encéfalo. **A y B.** Nótese la hiperintensidad en la sustancia negra en secuencias FLAIR y T2. **C y D.** Hipointensidad inusual en fases T1 simple y contrastada (asteriscos).

quídeo mostró: leucocitos 74 X C, linfocitos 100%, glucosa 48 g/dL, proteínas 28 mg/dL; los cultivos para hongos, bacterias y virus fueron negativos; TORCH negativo, panel viral negativo, anti-Gq1B negativo, anticuerpos contra el virus del Oeste del Nilo negativos, citológico normal. Recibió tratamiento con aciclovir, dexametasona e IgG durante cinco días.

Dos días posteriores a su ingreso cursó con mutismo acinético hasta el 26 de agosto de 2010 (Figura 2), cuando logró comunicarse con movimientos sutiles de los dedos, se documentó oftalmoplejía hacia todas direcciones con mayor dificultad para la supraversion (Figura 3), al igual que parkinsonismo (rigidez generalizada, rueda dentada, temblor de reposo con fascies inexpressiva e incapacidad para la deambulacion, (Figura 4). El 28 de agosto de 2010 se instauró tratamiento con levodopa/carbidopa 12.5/125 cada 6 horas, con lo que se redujeron los síntomas extrapiramidales (facies inexpressiva, temblor de reposo, rigidez con rueda dentada), en el curso de dos días el paciente inició la deambulacion con marcha festinante, propulsiva, acompañada de disminucion de braceo de manera simétrica (Figura 5), hipofonía, inestabilidad postural con evolución tendiente a la mejoría. La resonancia magnética nuclear de encéfalo de control realizada el 2 de septiembre de 2010 mostró los mismos cambios de intensidad en las mismas secuencias, pero con disminucion de las lesiones. Fue egresado a su domicilio el 10 de septiembre de 2010.

DISCUSIÓN

La encefalitis letárgica epidémica afectó a un gran número de individuos en Europa central entre 1916 y 1920,¹ causando la muerte de más de 500,000 personas. Constantin Von Economo (Figura 5) documentó las características clínico-patológicas (Figura 6), durante lo que parece haber sido uno de los primeros brotes de



Figura 2. El paciente muestra somnolencia excesiva, despierta al estímulo intenso, pero vuelve a quedarse dormido al cesar el estímulo.



Figura 3. A-E: Oftalmoplejía internuclear. F. Limitación para la supraversión de la mirada.

influenza en Viena en 1916;² sus observaciones y deducciones se registraron en publicaciones subsecuentes de este autor.³⁻⁶ Popularmente se denominó a la encefalitis letárgica como “enfermedad del sueño”. Esta entidad continuó apareciendo esporádicamente, pero a partir de 1940 no más de manera epidémica. El parkinsonismo postencefalítico fue la secuela más

común a largo plazo que seguía a las manifestaciones tempranas del trastorno y en ocasiones después de un periodo intermedio de aparente recuperación de meses a años. La estrecha similitud entre la encefalitis letárgica y la llamada “influenza epidémica española” durante el final de la primera Guerra Mundial ha sido motivo de controversia desde la descripción original de Von



Figura 4. Rigidez, signo de la rueda dentada, bradicinesia y fascies inexpressiva.

Economista en 1917, por tanto, se han utilizado argumentos epidemiológicos para reforzar y refutar las similitudes de estas dos condiciones clínicas.

Constantin Von Economo describió lesiones en la sustancia negra en la forma crónica en 1919 y señaló la importancia de sus núcleos en síndromes extrapiramidales en el mismo año que Trétajacoff, de manera independiente, describió la degeneración de la sustancia negra como el sello neuropatológico en la enfermedad de



Figura 6. Fotografía del barón Constantin von Economo en 1917.

Parkinson idiopática. Economo distinguió la encefalitis letárgica de la encefalitis hemorrágica y la gripe española que ocurrió en 1918-1919,



Figura 5. Fotograma que ilustra la secuencia de movimientos para la deambulación así como la mejoría posterior al inicio del tratamiento con levodopa: postura encorvada, dificultad para el inicio de la marcha, marcha festinante, pasos cortos, braceo disminuido, giros compuestos.

de otras formas de encefalitis epidémica en el decenio de 1920. Hizo una revisión de estos padecimientos en 1931 durante el primer congreso internacional de neurología celebrado en Berna, Suiza. Los estudios de Economo siguen ejerciendo un gran efecto hasta nuestros días.⁷

El estudio anatomopatológico de especímenes cerebrales de pacientes que fallecieron de encefalitis letárgica ofrecieron a Von Economo la oportunidad para introducirse a la función del sueño (Figura 7). En 1918 postuló un mecanismo de regulación del sueño con mayor exactitud por sus observaciones clínicas entre 1923 y 1925.⁸

En su descripción de 1916-1917 Economo describió tres patrones clínicos:

La forma *somnolencia-oftalmopléjica*: se distingue por un pródromo breve, inespecífico, que consiste en malestar general, cefalea y febrícula, además hizo hincapié en que la fiebre elevada, súbita, las mialgias y los síntomas de las vías respiratorias altas, característicos de la influenza, estaban ausentes. El paciente mostraba incremento de la somnolencia hasta caer en un sueño profundo del cual podía ser fácilmente despertado, y recaía nuevamente en un sueño profundo cuando cesaba el estímulo; la somnolencia duraba una o dos semanas, más tarde, ésta empeoraba y resultaba en coma conduciendo a la muerte o se reducía gradualmente hasta la recuperación total. La aparición de parálisis durante los primeros días de la enfermedad, especialmente de los músculos oculomotores, primordialmente los rectos internos y externos con ptosis y diplopía secundaria, fue una característica consistente, las extremidades a menudo se volvían débiles o hipotónicas, ocasionalmente los grupos musculares mostraban rigidez, también describió la fascies inexpresiva; la mortalidad asociada con este patrón era de 50%, pero la debilidad crónica y las secuelas

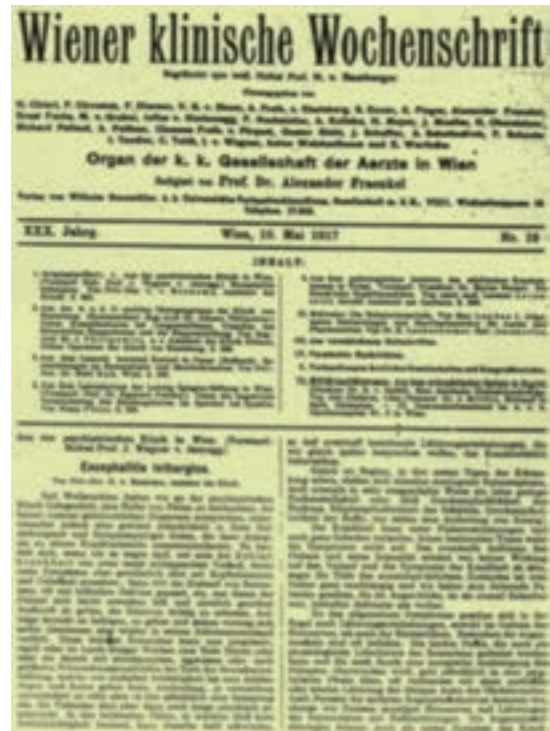


Figura 7. Primera descripción de encefalitis letárgica por Von Economo en 1917 en la publicación Wien Klin Wshr 1917;30:581-3.

neurológicas no fueron comunes en esta forma de encefalitis letárgica.

La forma *hipercinética* de la encefalitis letárgica se distinguía por piernas inquietas como síntoma dominante, la cual asumía la forma de alteraciones motoras incluyendo sacudidas o contracciones de grupos musculares sobre un fondo de ansiedad, incluso en un estado mental frenético. El inicio era más súbito que en la forma *somnolencia-oftalmopléjica*, a menudo acompañada de dolor en espalda y cuello, postración y debilidad, seguidos de reposo motor y mental. El insomnio o la inversión de patrones del sueño fueron síntomas comunes, aunque esta forma de encefalitis letárgica era poco parecida a la forma

somnolienta, ambas indicaban una profunda alteración de los estados del sueño reflejando una lesión en áreas funcionales relacionadas en el encéfalo. La ptosis y diplopía no eran frecuentes en este patrón, a medida que la enfermedad progresaba los movimientos involuntarios incrementados interferían con las acciones voluntarias, esto dificultaba la distinción entre la encefalitis letárgica de la corea. El pronóstico de este patrón era variable. La mortalidad en las etapas iniciales de la enfermedad fue tan alta como en la forma *somnolencia-oftalmopléjica*, esta forma seguía frecuentemente el patrón de la forma *somnolienta* y ocasionalmente el de la forma *acinética-amioestática*, las etapas tardías de esta forma se asociaban con una mortalidad más baja respecto a las otras (40%). La recuperación total fue menos común que en la forma *somnolienta*.

Aunque la forma *acinética-amioestática* era la manifestación menos común de la encefalitis letárgica aguda, ésta se asociaba con una alta proporción de secuelas crónicas, en esta forma crónica, Von Economo designó a la enfermedad como parkinsonismo en semejanza a la “parálisis agitante”, descrita previamente por James Parkinson en 1817. Estos pacientes también exhibían alteración del patrón sueño-vigilia, oftalmoplejía, diplopía, ptosis y debilidad general de los músculos oculares. La mortalidad en la etapa aguda de esta forma era menor que en las demás, aunque ésta tenía más probabilidad de progresión a una forma crónica.

La evolución de esta forma de encefalitis letárgica hacia el parkinsonismo crónico se reconoció en 1921.

Parkinsonismo postencefalítico: este síndrome se denominó así por la constelación clínica muy similar a la enfermedad de Parkinson idiopática, aunque establecer una diferencia entre parkinsonismo postencefalítico y enfermedad de Parkinson idiopática en ocasiones resultaba difícil; sin embargo, estos trastornos no resulta-



Figura 8. Dibujos originales de von Economo en los que delimita y menciona las estructuras relacionadas con la función del sueño en el tallo cerebral y las afectadas en la encefalitis letárgica.

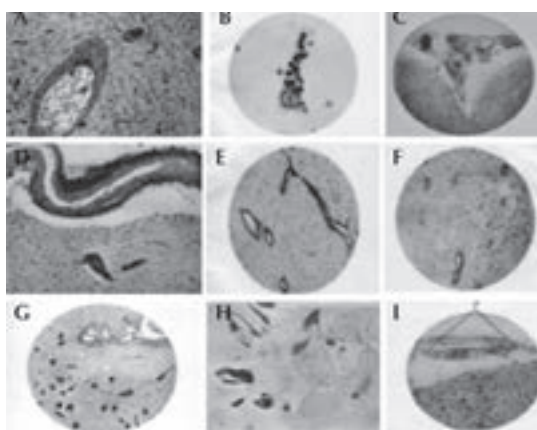


Figura 9. Histopatología de encefalitis letárgica en fase aguda. **A y B.** Tinción de manguitos corticales teñidos, neuronofagia y congestión. **D y E.** Degeneración lenticular y sustancia negra e inflamación con proliferación glial, respectivamente. **F.** Inflamación del tálamo óptico. **G y H.** Congestión glial, proliferación y trombosis de puente bajo y bulbo, respectivamente. **I.** Degeneración cerebelosa.

ban clínicamente del todo idénticos. La principal diferencia fue la edad de inicio, el inicio del parkinsonismo postencefalítico sobrevenía en cualquier grupo de edad, incluida la población infantil. Otras diferencias clínicas incluían la ausencia en el parkinsonismo postencefalítico del temblor en “cuenta monedas” característico

de la enfermedad de Parkinson idiopática, el parkinsonismo postencefalítico progresaba más rápido y en brotes, a diferencia de la progresión lenta de la enfermedad de Parkinson idiopática. Von Economo discernió que en ambas entidades existían alteraciones de estructuras similares.

Desde 1918 se han identificado muchos virus que pueden causar encefalitis; sin embargo, ninguno de ellos produce de manera consistente el espectro típico de síntomas y subsecuentes secuelas parkinsonianas que caracterizan a la encefalitis letárgica.³

Las reacciones secundarias a agentes infecciosos, toxinas ambientales y bacterianas también pueden producir síntomas encefalíticos inespecíficos. Las lesiones patológicas similares a las que se observan en la encefalitis letárgica pueden ser causadas por una gran cantidad de virus y toxinas. Sin embargo, para que un agente específico sea propuesto como causa de encefalitis letárgica, éste debe cumplir diversos criterios. Primero, éstos deben ser capaces de causar no sólo síntomas encefalopáticos generales, sino también el espectro de síntomas típicos de encefalitis letárgica.⁹ Además, la enfermedad debe cumplir criterios epidemiológicos de certeza: ocurrencia en pequeños brotes durante el curso de unos pocos meses a finales del invierno o principio de la primavera, sin evidencia de contagio directo, infección en la población de todas las edades, causa de muerte en 20 a 50% de los casos, con parkinsonismo crónico como secuela.¹⁰ Aunque algunos casos esporádicos similares a la encefalitis letárgica se describen ocasionalmente, es evidente que la enfermedad en forma epidémica ha desaparecido. Los arbovirus, incluidos en las familias *Togaviridae* y *Flaviviridae*, entre otros, son virus ARN transmitidos por artrópodos pequeños que cumplen muchos de estos criterios. Sin embargo, las encefalitis epidémicas relacionadas con arbovirus causan síntomas exactamente iguales

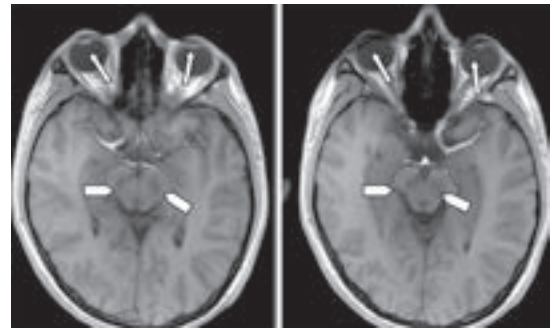


Figura 10. Imágenes en T1 que muestran hipointensidad de la sustancia negra bilateral (puntas de flecha), apreciándose disconjugación de la mirada (flechas).

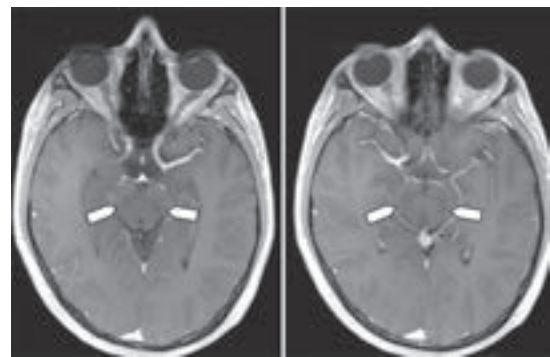


Figura 11. Imágenes en T1 con administración de medio de contraste, las lesiones de la sustancia negra bilateral persisten hipointensas (puntas de flecha), continúa apreciándose disconjugación de la mirada.

a los de la encefalitis letárgica, pero tienen un patrón estacionario prácticamente contrario al asociado con esta última, con un pico a finales del verano y principios del otoño.¹¹

La encefalitis letárgica inicialmente se confundía con poliomielitis; sin embargo, se reconoció que los síntomas, estacionalidad y especialmente la edad de distribución de casos de poliomielitis no fueron consistentes con encefalitis letárgica.

El grupo de enterovirus (*picornaviridae*), al cual pertenece el poliovirus, también incluye al coxsackievirus y ecovirus, algunos pueden causar encefalitis. Sin embargo, ninguno se distingue por causar la gama total de síntomas de la encefalitis letárgica y la mayor parte de ellos, al igual que con la poliomielitis, tienden a causar enfermedades predominantemente de la infancia.¹² Los autores concluyen que, aunque la patología y epidemiología del parkinsonismo postencefalítico son consistentes con un origen viral, ninguno resulta con secuelas parkinsonianas crónicas parecidas a las del parkinsonismo postencefalítico. Los efectos colaterales de la

toxicidad por fármacos, toxinas ambientales o neurotoxinas producidas por bacterias son causas alternas con repercusión en el sistema nervioso central. Recientemente se reconocieron subtipos desconocidos de herpes virus, por ejemplo, herpes virus humano 8, que fue identificado como agente causal de sarcoma de Kaposi y quizá también sea una causa enigmática de encefalitis letárgica.¹³

Influenza y encefalopatía-encefalitis

La encefalopatía relacionada con la influenza se observa principalmente en poblaciones pediátricas en Asia, a menudo sobreviene en el pico de las enfermedades virales y puede ser mortal.¹⁴ El líquido cefalorraquídeo generalmente es normal y el encéfalo muestra mínimos cambios histopatológicos; sin embargo, muestra congestión severa en autopsias. Se ha reportado que el virus se ha recuperado en titulaciones bajas en tejidos extrapulmonares, incluidas las meninges.¹⁵ Una condición más grave, la encefalopatía necrotizante aguda, también se ha relacionado con infección del virus de la influenza y otros patógenos virales.¹⁶

El síndrome de encefalitis postinfluenza es extremadamente raro y, en contraste con la encefalopatía, ocurre dos o tres semanas después de la

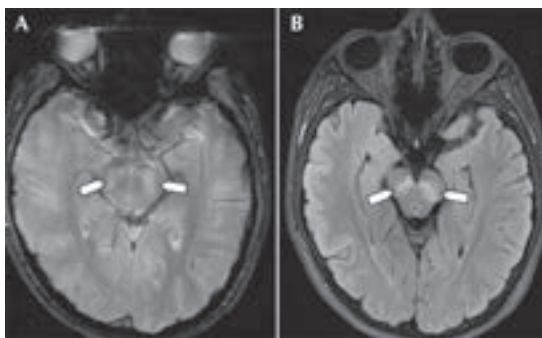


Figura 12. Resonancia magnética nuclear en fase T2 (A) y FLAIR (B). Predomina la hiperintensidad de la sustancia negra en estas secuencias.

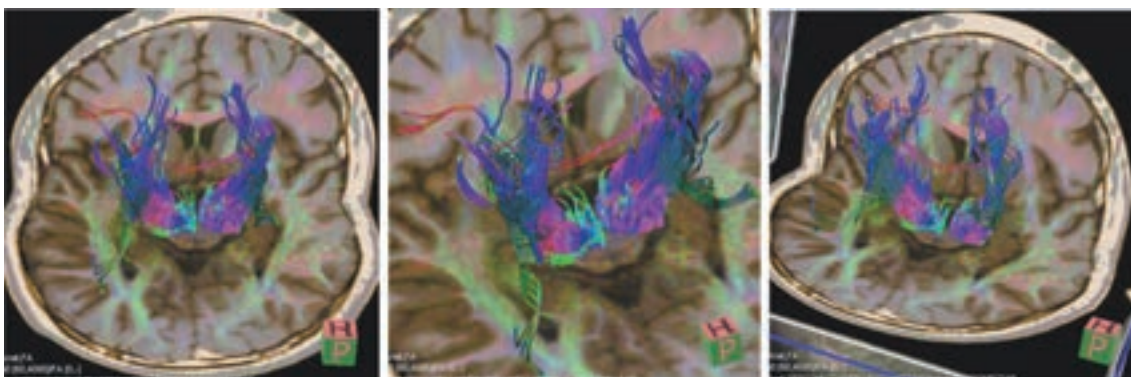


Figura 13. Tractografía: interrupción de las fibras nigroestriatales (iluminadas en rosa).

recuperación de la influenza, el líquido cefalorraquídeo muestra cambios inflamatorios y siempre hay recuperación. Se ha propuesto un mecanismo autoinmunitario; sin embargo, la asociación con la infección por influenza es tenue, debido a que el virus no se ha obtenido del encéfalo o del líquido cefalorraquídeo. Por otro lado, el ARN del virus de la influenza se ha reportado por reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa (RT-PCR) del líquido cefalorraquídeo y la serología inicial puede reflejar de manera aproximada una elevación en la titulación.¹⁷

La influenza es causa conocida de meningoencefalitis viral, pero ésta es poco frecuente, en un estudio de 11 años de más de 22,000 cultivos de muestras de líquido cefalorraquídeo de pacientes con meningoencefalitis se obtuvo el aislamiento de 1,270 virus, pero sin casos de influenza únicos.¹⁸

El periodo de los brotes de las dos enfermedades en la misma ubicación geográfica también pesan contra la hipótesis que vincula a la encefalitis letárgica con la influenza. Posiblemente la primera se deba a una respuesta autoinmunitaria retrasada, desencadenada por la influenza. El soporte experimental de la teoría autoinmunitaria proviene del estudio de una inmunización única en conejos. La infección por el virus de la influenza N1H1 (ANWS/33, A/WSN/33, A/Bellamy/42 y A/New Jersey/76), pero no otras cepas de influenza A y B, producía anticuerpos para una proteína neural de 37 kDa, también presente en humanos.¹⁹

Es frustrante que después de al menos un siglo de esfuerzo se conozca muy poco acerca del origen de la encefalopatía letárgica. Existen numerosas limitaciones técnicas que podrían dar falsos negativos experimentales. En la actualidad en los anfiteatros no se refrigeran los cadáveres, por tanto, se produce autólisis que provoca degradación viral, después de

la cual el encéfalo es notoriamente difícil de fijar, y la fijación con formalina es subóptima para estudios moleculares. Existen dificultades para el procesamiento de lisado de fijaciones con formalina, el tejido embebido en parafina es el problema común para inhibidores de PCR, todos estos factores pueden afectar de manera adversa su sensibilidad (Figura 14 y Cuadro 1).²⁰

La causa de la forma epidémica nunca se ha explicado de manera satisfactoria y es motivo de controversia. La hipótesis aceptada más ampliamente es que el virus de la influenza AN1H1 era el microorganismo principalmente implicado. Esto se debe, sobre todo, a la propagación pandémica de este virus durante la primera Guerra Mundial. Por tanto, una estrecha relación causal entre ambos trastornos fue considerada por muchas autoridades aún con escepticismo, y se

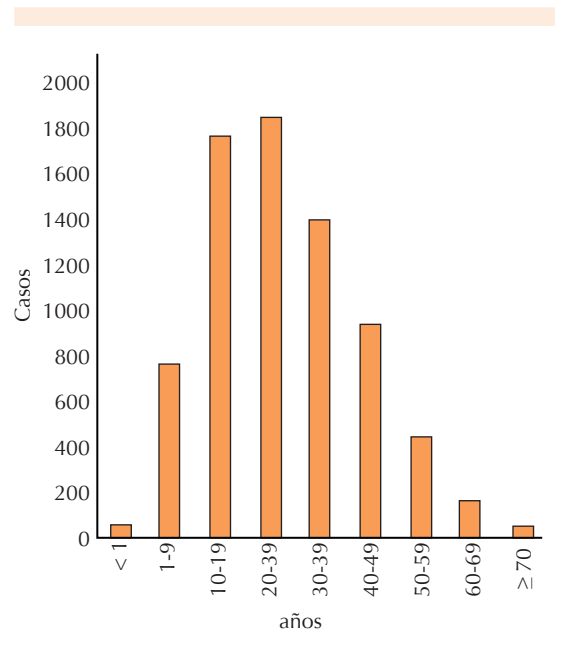


Figura 14. Incidencia por edad (1915-1937) según reportes de la bibliografía.



Cuadro 1. Estudios experimentales de la hipótesis de la influenza

Referencia	Tipo	Hallazgos	Detalles clínicos	Comentarios
Martilla y su grupo, 1977	S	No se encontraron diferencias entre 23 casos de parkinsonismo postencefalítico y 421 casos de enfermedad de Parkinson en controles para anticuerpos para cromatina de influenza P/R8/34	No se proporcionaron detalles sobre cómo se distinguió el parkinsonismo postencefalítico de la encefalitis letárgica	Los autores indicaron que los resultados no apoyan los hallazgos de Gamboa y col. (1974)
Martilla y su grupo, 1977 b	S	No se encontraron diferencias significativas entre 20 casos de parkinsonismo postencefalítico y 55 casos de enfermedad de Parkinson y controles pareados sobre anticuerpos para cromatina de influenza PR/8/34 y Sw/1976 muy similar a los pacientes con parkinsonismo postencefalítico como en el estudio de Martilla y col. 1977 ^a	Pacientes con parkinsonismo postencefalítico ya sea que hayan tenido recuperación de encefalitis o crisis oculogíricas	Los autores consideraron que las concentraciones de anticuerpos de pacientes que están asociados con el virus tienen mayor probabilidad del haber causado la pandemia de influenza
Issacson y su grupo, 1995	R	No lograron detectar ARN del virus de la influenza en pacientes con parkinsonismo postencefalítico	Sin datos clínicos proporcionados	Implica que el virus podría haber sido detectado durante la fase de la enfermedad
McCall y su grupo, 2001	R	Detección de β 2-microglolulina de 2 pacientes con encefalitis letárgica, 3 posibles pacientes y 2 víctimas de parkinsonismo postencefalítico, pero con incapacidad para detectar fragmentos del virus de la influenza	4/6 casos de parkinsonismo postencefalítico tuvieron crisis oculogíricas; todos tuvieron características encefalíticas consistentes con Von Economo	Los autores notaron la posibilidad de efectos secundarios de la influenza, por ejemplo, autoinmunidad de encefalitis letárgica
Gamboa y su grupo, 1974	A	Los antígenos NWS y WSN detectados en el hipotálamo y el mesencéfalo de 6 pacientes con parkinsonismo postencefalítico, pero pacientes sin enfermedad de Parkinson	4/6 tuvieron crisis oculogíricas, todos tuvieron características consistentes con Von Economo	El estado de los resultados de los pacientes no son pruebas concluyentes del origen de la encefalitis letárgica
Elizan y Cals, 1998	A	Inmunohistoquímica negativa para diversas cromatinas de influenza incluyendo en una encefalitis letárgica aguda y un cerebro con parkinsonismo postencefalítico	Parkinsonismo postencefalítico que haya ocurrido con crisis oculogíricas, los casos de encefalitis letárgica fueron masculinos de 20 años de edad quienes fallecieron una semana después de padecer cefalea, somnolencia, fiebre y coma	Los autores sugieren que los resultados negativos posiblemente se deben a la detección de antígenos no sensibles, una evaluación del antígeno, evaluación antigénica de manera no apropiada o virus ausente durante el fallecimiento

Tomado de la referencia 20.

afianzó solamente durante las dos epidemias en épocas pasadas.

La encefalitis letárgica se consideró una enfermedad psiquiátrica por excelencia. La vasta mayoría

de quienes supervivieron al periodo inicial del trastorno se encontraron llenos de afecciones neurológicas (parkinsonismo principalmente), así como alteraciones psiquiátricas que variaban desde el nerviosismo y pérdida de concentración, hasta un síndrome que era difícil de distinguir de la esquizofrenia. La mayoría de las víctimas tenía menos de 40 años de edad al momento de la infección, por lo que estas secuelas neuropsiquiátricas representaban un problema a largo plazo para los pacientes y sus familiares. La intensificación de la evolución perturbadora de la enfermedad resultaba en un periodo prolongado de aparente bienestar que se interponía entre la recuperación del ataque inicial y la aparición de secuelas, típicamente en un intervalo variable de meses a años e, incluso, décadas.²¹

Importantes investigaciones revelaron la notable mutabilidad genética del virus de la influenza. Las pandemias de influenza de acuerdo con modelos actuales ocurren cuando el “desplazamiento antigénico” facilita la emergencia súbita de una cepa nueva del virus, esto provee un cambio inmunológico para los huéspedes potenciales no preparados. El desplazamiento antigénico es el proceso durante el cual una cromatina de influenza existente adquiere un nuevo gen de hemaglutinina, codificando una proteína distinta de manera muy marcada a la expresada previamente por este virus, por intercambio de cromatina con otro virus, con la posibilidad más temible de que se inicie en la actualidad la introducción del gen de hemaglutinina del virus de la influenza aviar H5N1, que es poderosamente patogénico. Este proceso es distinto del que resulta por incremento del “desplazamiento antigénico” en la constitución de aminoácidos del virus de la influenza de hemaglutinina y proteínas neuraminidasa (N), las cuales alteran las propiedades de unión a anticuerpos del virus sin alterar radicalmente otras propiedades del virus.²²

Se ha descrito un daño de la sustancia negra en la poliomiелitis asociada con vacunación, además, se ha postulado que la infección por poliovirus es un posible factor de riesgo tardío de enfermedad de Parkinson. Existen diversos reportes de incremento en la incidencia de enfermedad de Parkinson idiopática en adultos que tuvieron diagnóstico de poliomiелitis en la infancia.²³⁻²⁵

El líquido cefalorraquídeo generalmente es normal y el encéfalo muestra mínimos cambios histopatológicos, con congestión grave observada en autopsias.

Otros agentes implicados en la encefalitis letárgica, aunque de manera infrecuente, además de los ya comentados, son: el virus del sarampión, de Epstein-Barr y Coxsackie B.²⁶

En una revisión reciente de 2011 se reforzó la correlación entre estas entidades y la subsecuente aparición de encefalitis letárgica, con especial atención nuevamente a las diversas cepas del virus de la influenza, coxsackievirus, el virus de la encefalitis japonesa, virus del Oeste del Nilo y el VIH, compartiendo en su fisiopatología la producción de anticuerpos antineuronales contra ganglios basales obtenidos por inmuоabsorción (Anti-GB-Abs).²⁷

Histopatología

Las características histopatológicas observadas de manera consistente en necropsias de pacientes con encefalitis letárgica son:

- Inflamación de la sustancia gris no hemorrágica con hallazgos macroscópicos negativos en la mayoría.
- Congestión superficial, hemorragias meníngeas ocasionales.
- Especial daño de la sustancia negra, locus ceruleus y otras áreas del tallo cerebral; no



se observan cuerpos de Lewy, pero con amplia propagación de marañas neurofibrilares (sin placas).

- Infiltración linfocítica en los ganglios basales, el mesencéfalo, el puente y el acueducto de Silvio.
- Neuronofagia (menor a mayor).
- Daño menor de la corteza cerebral y el cerebelo.^{28,29}

Neuroimagen

La resonancia magnética ilustra diversos puntos de interés, primero demuestra que los pacientes con encefalitis letárgica tienen correlación clínico-radiológica, aunque se ha descrito previamente despigmentación en la sustancia negra en piezas patológicas,³⁰ estos cambios pueden demostrarse *in vivo* con estudios de resonancia magnética, que ayudan a los médicos en el diagnóstico de este síndrome complicado. Segundo, las lesiones se encuentran bien localizadas en la sustancia negra de manera bilateral. Esto correlaciona bien con los signos extrapiramidales del paciente, en un individuo sano, la sustancia negra, una región que conecta los ganglios basales con el estriado, consiste en células oscuras pigmentadas y producen dopamina, un neurotransmisor químico, los ganglios basales modulan la acción de la dopamina, responsable de la planeación y el control automático de los movimientos del cuerpo a través de la vía talámica-corticobasal. El agotamiento bilateral de dopamina de la sustancia negra interrumpe esta vía y produce bradicinesia con rigidez; sin embargo, aun no se aclara por qué la sustancia negra se daña de manera selectiva en la meningoencefalitis; desafortunadamente, es difícil aislar el agente etiológico en la mayor parte de las ocasiones en cultivos para virus o bacterias. Tercero, las lesiones en la resonancia magnética muestran la evolución rápida y progre-

sión subsecuente de la enfermedad, la resonancia magnética en un inicio revela cambios bilaterales en la sustancia negra, sugerente de un proceso muy agudo, tres semanas más tarde muestra lesiones hipointensas inusuales con bordes de alta señal en imágenes de T1 ponderado, la causa del borde de alta señal aún no es clara, pero puede representar atrapamiento iónico paramagnético. Estos cambios aún persisten tres meses después, lo que sugiere que probablemente representan áreas de daño focal con encefalomalacia quística. En conclusión, aunque la despigmentación de la sustancia negra se ha descrito previamente en piezas patológicas de pacientes con encefalitis letárgica, es raro encontrar estas lesiones confinadas a la sustancia negra de manera bilateral.³⁰

Criterios clínicos para el diagnóstico de encefalopatía letárgica

Howard y Less propusieron siete criterios mayores para el diagnóstico de encefalopatía letárgica, definiéndola como una enfermedad encefalítica aguda o subaguda con al menos tres de los siguientes criterios: *a)* signos de daño de los ganglios basales, *b)* crisis oculogiras, *c)* oftalmoplejía, *d)* comportamiento obsesivo-compulsivo, *d)* mutismo acinético, *e)* irregularidad respiratoria central, *f)* somnolencia, inversión del sueño o ambos.³¹

Abordaje actual en pacientes con encefalopatía letárgica confirmada o probable

Aunque recientemente no se han reportado brotes de encefalopatía letárgica, ésta aún ocurre de manera regular, por tanto, al encontrarse con un caso sugerente de encefalopatía letárgica, con las características clínico-radiológicas comentadas y la dificultad aunada para aislar el agente etiológico durante el transcurso de la historia médica, recientemente se sugirió realizar extensas investigaciones de laboratorio y exámenes para tratar de identificar de manera precisa al agente implicado. Entre estos estudios

destacan: anticuerpos intraneuronales (anti-BG-Abs) contra ganglios basales detectados por inmunoabsorción, imágenes de tomografía por emisión de positrones con ^{18}F -fluorodeoxiglucosa (^{18}F -FDG PET) y ^{18}F -fluorodopa (^{18}F -DOPA) y, en casos selectos, videoelectroencefalograma. En un estudio realizado en 2009 por López-Alberola y su grupo, en la universidad de Miami, se evaluaron ocho pacientes (5/3) de 2 a 28 años de edad (media: 9.3 ± 9.5) con encefalopatía, trastornos del sueño y síntomas extrapiramidales que estuvieron presentes en todos los casos. Los exámenes de laboratorio mostraron leucocitosis en el líquido cefalorraquídeo en 5 de 8 pacientes, las imágenes de resonancia magnética mostraron anomalías estructurales en 7 de 8 casos y los estudios de ^{18}F -FDG PET mostraron hipermetabolismo gangliónico basal en 4 de 7 pacientes, el tratamiento aprobado incluyó inmunomodulación y terapia sintomática. No se reportó la mortalidad en esta serie; sin embargo, continúan ocurriendo casos de encefalitis letárgica, aunque de manera esporádica. El diagnóstico debe establecerse sobre la sospecha clínica con apoyo de exámenes de laboratorio y estudios de imagen, lo que permitirá el diagnóstico y tratamiento oportunos, por tanto, en pacientes con sospecha de encefalitis letárgica se sugiere que, además de los estudios convencionales como reacción en cadena de la polimerasa por transcriptasa inversa para arbovirus, enterovirus y las diversas cepas de influenza comentadas, se realice el estudio de anticuerpos intraneuronales (anti-BG-Abs).³²

DISCUSIÓN

Entre 1917 y 1920, la encefalitis letárgica fue una enfermedad neurológica epidémica, a menudo letal, con mortalidad de alrededor de 500,000 personas entre 1917 y 1940; en la actualidad la enfermedad se manifiesta de manera esporádica. Sin embargo, en la primera década del siglo XXI –con el desarrollo de in-

novadores auxiliares de bioingeniería, mejoría de la tecnología imagenológica y una amplia gama de medios tecnológicos para obtener serología de mayor precisión– se identificaron diversos agentes implicados en la aparición de encefalitis letárgica, por tanto, a propósito de nuestro caso informado, quien cursó estrictamente con los criterios clínicos y paraclínicos establecidos, sin identificar lamentablemente al agente causal y en cualquier caso similar deben tenerse en cuenta los diversos agentes etiológicos identificados hasta la fecha, como el virus de la influenza y sus diferentes cepas y subtipos N1H1 (ANWS/33, A/WSN/33, A/Bellamy/42 y A/New Jersey/76), coxsackievirus, el virus de la encefalitis japonesa, virus del Oeste del Nilo, virus de St. Louis y el VIH, herpes virus humano tipo 8, vacunación postpoliomielitis y sarampión en casos infantiles. Por tanto, no debe menospreciarse la realización de reacción en cadena de la polimerasa por transcriptasa inversa para la determinación de los mismos, así como las pruebas imagenológicas adicionales mencionadas (tomografía por emisión de positrones con ^{18}F -fluorodeoxiglucosa y ^{18}F -fluorodopa). Gracias a todos los avances tecnológicos se establece que la encefalitis letárgica no sólo es una entidad estrechamente asociada de manera aislada con el virus de la influenza, sino que abarca una amplia gama de agentes y posibilidades que hay que considerar. Por tal motivo, sugerimos que la encefalitis letárgica o la enfermedad de Von Economo debe llamarse a futuro síndrome de encefalitis letárgica o síndrome de Von Economo porque con los recientes avances en la medicina se ha demostrado que no sólo el virus de la influenza produce las manifestaciones clínicas de esta entidad, sino que diversos enterovirus son productores de anticuerpos anti-GB con afección predominante en masas grises centrales y, de manera particular, en la sustancia negra bilateral. Por tanto, ante un caso de encefalitis letárgica deben agotarse todas las posibilidades diagnósticas.



REFERENCIAS

1. Raghav S, Seneviratne J, McKelvie PA, Chapman C, et al. Sporadic encephalitis lethargic. Case reports. *Journal of Clinical Neuroscience* 2007;14:696-700.
2. Vilensky JA, Foley P, Gilman S. Children and encephalitis lethargica: A historical review. *Pediatr Neurol* 2007;37:79-84.
3. Von Economo C. Encephalitis lethargica (Translated in: van Bogeat L, Théodoridés J. Constantin Von Economo. The man and the scientist. Verlag der Österreichischen Akademie der Wissenschaften. Vienna 1979). *Wien Klin Wschr* 1917;30:581-583.
4. Von Economo C. New contributions to encephalitis lethargic (Translated in: van Bogeat L, Théodoridés J. Constantin von Economo. The man and the scientist. Verlag der Österreichischen Akademie der Wissenschaften. Vienna 1979). *Neurol Centralblatt* 1917;63:866-878.
5. Von Economo C. A case of chronic encephalitis lethargica with intermittent course. Remarks regarding flu encephalitis (Translated in: van Bogeat L, Théodoridés J. Constantin Von Economo. The man and the scientist Verlag der Österreichischen Akademie der Wissenschaften. Vienna 1979). *Münchener medizinische Wochenschrift* 1919;66:1311-1313.
6. Von Economo. Influenza encephalitis and encephalitis lethargic (Translated in: van Bogeat L, Théodoridés J. Constantin Von Economo. The man and the scientist. Verlag der Österreichischen Akademie der Wissenschaften. Vienna 1979). *Wien Klin Wschr* 1919;32:393-396.
7. Von Economo. C. Encephalitis lethargica: Its sequelae and treatment, translated by KO Newman. London Oxford University Press, 1931.
8. Triarhou, LC. History of Neuroscience: Constant in von Economo 2007;1876-1931.
9. Reid AH, McCall S, Henry JM, Taubenberger JK. Experimenting on the past: The enigma of von Economo's encephalitis lethargica. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001;60:663-670.
10. Casals J, Elizan TS, Yahr MD. Postencephalitic parkinsonism—A review. *J Neural Transm* 1998;105:645-676.
11. Booss J, Esiri MM. Viral encephalitis. Oxford: Blackwell Scientific, 1986.
12. Smith HF. Epidemic encephalitis (encephalitis lethargica, nona). Report of studies conducted in the United States. *Public Health Reports* 1921;36:207-242.
13. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994;266:1865-1869.
14. Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T, Shiomi M. Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurol Scand Suppl* 2007;186:45-56.
15. Hoult JG, Flewett TH. Influenza encephalopathy and postinfluenza encephalitis. *Lancet* 1958;2:11-15.
16. Mizuguchi M, Abe J, Mikkaichi K, Noma S, et al. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a new syndrome presenting with multifocal, symmetric brain lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:555-651.
17. Hayase Y, Tobita K. Influenza virus and neurological diseases. *Psychiatry Clin Neurol* 1997;51:181-184.
18. Polage CR, Petti CA. Assessment of the utility of viral culture of cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis* 2006;43:1578-1579.
19. Laing P, Knight JG, Hill JM, Harris AG, et al. Influenza viruses induce autoantibodies to a brain-specific 37-kDa protein in rabbit. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:1998-2002.
20. McCall S, Vilensky JA, Gilman S, Taubenberger JK. The relationship between encephalitis lethargica and influenza: A critical analysis. *J Neuro Virol* 2008;14:177-185.
21. Paul Bernard Foley. Encephalitis lethargica and influenza I. The role of the influenza virus in the influenza pandemic of 1918/1919. *J Neural Transm* 2009;116:143-150.
22. Maurizi CP. Influenza caused epidemic encephalitis (encephalitis lethargica): the circumstantial evidence and a challenge to the naysayers. *Med Hypotheses* 1989;28:139-142.
23. Franca MC jr, Schmutzler KMR, Garibaldi SG, Zanardi VA, et al. Bilateral substantia nigra involvement in vaccine-associated poliomyelitis. *Neurology* 2006;66.
24. Vincent FM, Myers WG. Poliomyelitis and parkinsonism. *N Engl J Med* 1978;298:688-689.
25. Bodian D. Histopathologic basis of clinical findings in poliomyelitis. *Am J Med* 1949;6:563-577.
26. Foley PB. Encephalitis lethargica and influenza II. The role of the influenza virus in the influenza pandemic of 1918/1919. *J Neural Transm* 2009;116:143-150.
27. Jang H, Boltz DA, Webster RG, Smeyne RJ. Viral parkinsonism, molecular basis of disease 2009;714-715.
28. Ghaemi M, Rudolf J, Schülling S, Bamborschke S, et al. FDG- and Dopa-PET in postencephalitic parkinsonism. *J Neural Transm* 2000;107:1289-1295.
29. Anderson LL, Vilensky JA, Duvoisin RC. Review: Neuropathology of acute phase encephalitis lethargica: a review of cases from the epidemic period. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 2009;35:462-472.
30. Kun LN, Yian SY, Haur LS, Tjia Helen. Bilateral substantia nigra changes on MRI in a patient with encephalitis lethargic. *Neurology* 1999;53:1860-1862.
31. Howard RS, Lees AJ. Encephalitis lethargica: a report of four recent cases. *Brain* 1987;110:19-35.
32. López-Alberola R, Georgiou M, Sfakianakis G, Singer C, et al. Contemporary encephalitis lethargica: Phenotype, laboratory findings and treatment outcomes.