

## NEUROLOGÍA

ENCEFALOMIELITIS  
AGUDA DISEMINADA

Hernán Fernández Barrantes\*

## SUMMARY

**The acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) is an autoimmune demyelinating disease of the white matter of the central nervous system, it usually has a monophasic course and is usually preceded by a viral or bacterial infection, it may also be presented after vaccination, being more frequent in children than adults. Its treatment consists in the use of high dose steroids, plasmapheresis or IV immunoglobulin. This disease is self-limited and has, in general, a favorable outcome.**

## INTRODUCCIÓN

La encefalomyelitis aguda dise-

minada (EAD) es una entidad patológica conocida por muchos nombres diferentes: encefalomyelitis postinfecciosa o postvacunal, demielinización postencefalítica, entre otros. Sin importar con que nombre se le llame, esta se define como una enfermedad autoimmune desmielinizante del sistema nervioso central (SNC), la cual suele tener una presentación aguda y de rápida evolución y que suele presentarse en un episodio único, la misma suele estar relacionada a episodios recientes de infecciones virales o bacterianas, o puede

presentarse luego de la aplicación de una vacuna<sup>19</sup>. A pesar de ser una patología relativamente rara, en los últimos años ha aumentado su importancia debido a la mayor difusión de los esquemas de vacunación, así como a la posible presencia de secuelas permanentes en pacientes muy jóvenes<sup>13</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

Su incidencia se ha calculado en cerca de 0.4/100 000/año en personas <20 años en Estados Unidos<sup>10</sup>. Aunque puede presentarse a cualquier edad, es más

\* Médico cirujano. Asistente investigador en el Centro de Biología Celular y Molecular, Universidad de Costa Rica.

**Descriptores:** encefalomyelitis aguda diseminada, encefalomyelitis postinfecciosa, desmielinización, autoinmunidad

**Keywords:** acute disseminated encephalomyelitis, postinfectious encephalomyelitis, demyelination, autoimmunity

común en pacientes pediátricos, con un edad media de presentación entre los 5 y 7 años<sup>7,10,20</sup>. No se ha encontrado una diferencia en la predominancia entre sexos o razas<sup>11</sup>. Asimismo, se ha determinado que entre 50% y 75% de los casos son precedidos por una infección viral o bacteriana, principalmente infecciones del tracto respiratorio superior<sup>11,14,16</sup>, aunque en algunos estudios esta relación llega hasta un 93%<sup>10</sup>. Además, existe evidencia de una relación directa entre el uso de la vacuna contra la rabia Semple y la aparición de EAD, adicionalmente se ha encontrado relación entre EAD y otras vacunas, principalmente rubéola, viruela y hepatitis B<sup>19</sup>.

## PATOGENESIS

Los hallazgos patológicos característicos de EAD son áreas de desmielinización perivenosa e infiltración de linfocitos y macrófagos. Otros cambios incluyen hiperemia, inflamación endotelial, invasión de la pared vascular por células inflamatorias, edema perivascular y hemorragias. Estos cambios se presentan principalmente en la sustancia blanca pero también pueden presentarse en la sustancia gris, ganglios basales y tálamo<sup>4</sup>. Con el fin de explicar su patogénesis, se han planteado dos posibles mecanismos a través de modelos

animales, el primero es el presentado en la encefalopatía experimental autoinmune; en esta, animales susceptibles presentan una enfermedad monofásica con tetraparesia, pérdida de peso e incontinencia luego de una inmunización con péptidos de mielina<sup>14</sup>. La evidencia existente sugiere que la EAD es producto de una respuesta autoinmune transitoria contra la mielina u otros autoantígenos, posiblemente a través de mimetismo molecular entre un antígeno del patógeno y proteínas de la mielina. Así, péptidos de proteínas microbianas que tienen suficiente similitud estructural con los péptidos del anfitrión pueden activar células T autorreactivas, dando como resultado una reacción autoinmune en el SNC aún después de eliminado el patógeno original<sup>4,14</sup>. En el segundo modelo, se produce una encefalitis subaguda y desmielinización extensa en ratones luego de la inoculación directa del virus de encefalomielititis murina de Theiler en un hemisferio cerebral, en este caso el proceso es iniciado por células T CD4 que infiltran el sistema nervioso central, produciendo entonces una filtración a través de la barrera hemato-encefálica de autoantígenos normalmente confinados al SNC, esto lleva a la estimulación de linfocitos y células mononucleares adicionales los cuales a su vez cruzan la

barrera hemato-encefálica, dando como resultado desmielinización e inflamación<sup>4</sup>.

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

Su presentación puede ser muy variada, pero clásicamente se describe como una enfermedad monofásica, la cual empieza típicamente en un rango de 2 días a 4 semanas luego de la exposición a un antígeno<sup>19</sup>. Puede presentarse una fase prodrómica de fiebre, cefalea, malestar general y vómitos, los cuales a su vez pueden ser seguidos por diferentes manifestaciones neurológicas<sup>17</sup>, entre estas las más comunes son signos piramidales, hemiparesia, alteración de la conciencia y ataxia cerebelar. También pueden presentarse parálisis de pares craneales, meningismo, convulsiones, afección de médula espinal, pérdida de la vista, afasia, síndromes extrapiramidales y hemiparestesia<sup>20</sup>. En niños suele presentarse fiebre y cefalea más frecuentemente que en adultos<sup>7,11</sup>, en tanto que en estos últimos predominan los déficits motores y sensitivos<sup>11,16</sup>. Existen 3 variantes particularmente agresivas de EAD: la leucoencefalitis hemorrágica aguda, la encefalomielititis hemorrágica aguda y la leucoencefalitis hemorrágica aguda necrotizante de Weston Hurst. Estas constituyen formas de desmielinización

hemorrágica, aguda y rápidamente progresiva de la materia blanca del SNC, son usualmente desencadenadas por infecciones del tracto respiratorio superior y la muerte suele producirse en una semana luego de la aparición de la encefalopatía<sup>19</sup>.

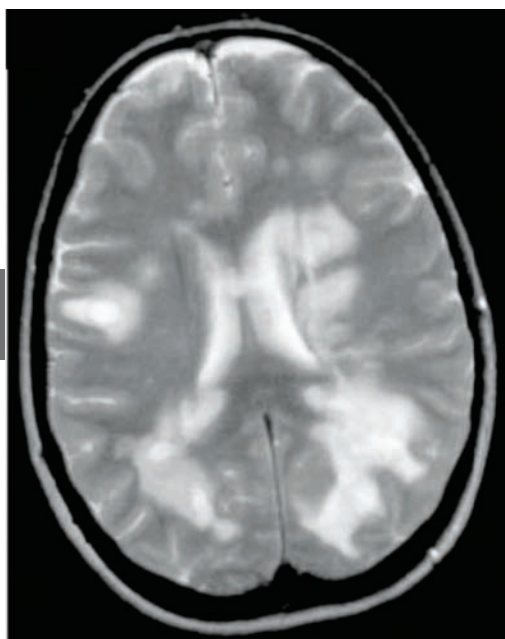
## DIAGNÓSTICO

En los casos en que se sospeche EAD, el primer paso en el diagnóstico diferencial debe ser la realización lo más pronto posible de una punción lumbar con el fin de descartar la presencia de una infección viral o bacteriana del SNC<sup>19</sup>, esto es muy importante hacerlo antes de empezar cualquier forma de tratamiento inmunosupresor. En los casos de EAD, el líquido cefalorraquídeo suele mostrar pleocitosis linfocítica no específica y elevación de albúmina<sup>13</sup>. Respecto al uso de la tomografía computarizada, aunque esta logra mostrar lesiones grandes, puede dar muchos falsos negativos por lo que usualmente no es de mucha utilidad en el diagnóstico de EAD<sup>12,18,20</sup>.

El diagnóstico definitivo suele lograrse a través del cuadro clínico y los hallazgos presentes en la resonancia magnética (RM). El hallazgo característico es la presencia de lesiones difusas o multifocales de la materia blanca en una RM calibrada en T2 o FLAIR<sup>20</sup>. Las lesiones pueden ser

grandes, confluentes y de bordes mal definidos, ocupando casi toda la materia blanca, sin embargo, lesiones pequeñas similares a las vistas en esclerosis múltiple son comunes. Las lesiones suelen ubi-

carse en el borde de las regiones occipital y parietal, incluyendo el centro semioval. Lesiones hiperintensas en el tallo cerebral y médula espinal también son frecuentes<sup>6</sup> (Figura 1).



**Figura 1:** Resonancia magnética en T2 la cual muestra múltiples lesiones grandes con bordes mal definidos y relativamente poco daño periventricular.

Tomado de: Dale R. C. Acute disseminated encephalomyelitis or multiple sclerosis: can the initial presentation help in establishing a correct diagnosis?, Arch Dis Child 2005;90:636-639.

## EAD Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Uno de los diagnósticos diferenciales más difíciles de la EAD en la práctica clínica es la esclerosis múltiple (EM). Aunque su presentación puede ser muy similar, la EAD debe sospecharse en aquellos casos que se presentan con fiebre, pérdida de la conciencia y meningismo, ya que estos son raros en EM<sup>4</sup>. Asimismo, aunque han sido reportados casos de presentaciones multifásicas o recurrentes, estas son raras y deben llevar a la sospecha de EM<sup>16</sup>. Estas 2 entidades se diferencian

en su apariencia en la RM en que, a diferencia de la EAD, la EM suele mostrar múltiples lesiones periventriculares de bordes definidos y distribución asimétrica en la materia blanca profunda, dentro o cerca del cuerpo calloso, o en la unión calloseptal<sup>18</sup>, además la EAD suele presentar lesiones simétricas del tálamo y ganglios basales, lo cual es raro ver en EM<sup>17</sup>. La aparición de lesiones nuevas entre 2 RM con al menos 6 meses de separación entre ellas es altamente indicativa de EM<sup>4</sup>. Actualmente existe gran controversia sobre si los casos de EAD, especialmente aquellos recurrentes, son una

entidad completamente diferente a la EM o si son parte del espectro de esta<sup>2,5</sup>.

## TRATAMIENTO

Aunque aún no existen estudios clínicos controlados para establecer el mejor tratamiento de la EAD, el tratamiento con esteroides a altas dosis es el más usado y aceptado hasta el momento<sup>14</sup>. El uso de metilprednisolona IV (10 – 30 mg/kg/día en niños<sup>7,9,11,20</sup> y 500-1000 mg/d en adultos<sup>11,16</sup>) o dexametasona (1 mg/kg) por 3 a 5 días, seguido por 4 a 6 semanas de esteroides orales en dosis cada vez menores, ha demostrado efectividad en la mayoría de pacientes. En aquellos casos con mala respuesta al tratamiento con esteroides, se ha reportado buena respuesta al uso de plasmaferesis<sup>9,11</sup> o inmunoglobulina IV (IVIg) en dosis de 0.4 g/kg/día por 5 días<sup>11,13,15,16</sup>. Asimismo, existen algunos casos reportados de tratamiento exitoso con ciclofosfamida<sup>16</sup>.

## PRONÓSTICO

En general, los casos de EAD no complicada, incluyendo aquellos no tratados, tienen un buen pronóstico; logrando una recuperación completa con poco o ningún déficit neurológico residual en la mayoría de los casos<sup>19</sup>, presenta una baja mortalidad, la

cual varía entre 0% y 5%<sup>7,20,16</sup>. Sin embargo, se ha observado el desarrollo de varios déficits neurocognitivos en niños sin secuelas neurológicas previas; Jacobs en su estudio de 19 niños con historia de EAD encontró un menor desarrollo del coeficiente intelectual y problemas de comportamiento con respecto a un grupo control<sup>8</sup>. Aunque tradicionalmente esta ha sido considerada una enfermedad monofásica, diversos estudios han encontrado relapsos en un porcentaje que varía entre un 10% y 25%<sup>1,2,3,7,10,13,20</sup>, lo cual dificulta aún más su diagnóstico diferencial con la esclerosis múltiple.

## CONCLUSIONES

Aunque la EAD es una enfermedad de buen pronóstico, aún son necesarios estudios clínicos controlados que permitan determinar cual es el mejor tratamiento disponible, además son necesarios criterios diagnósticos claros para cada una de sus presentaciones clínicas. Asimismo, un adecuado diagnóstico diferencial con esclerosis múltiple, aunque difícil, es necesario ya que ambas entidades clínicas tienen pronósticos muy diferentes para el paciente.

## RESUMEN

La encefalomielitis aguda diseminada (EAD) es una enfermedad

autoinmune desmielinizante de la sustancia blanca del sistema nervioso central, la cual suele tener una presentación monofásica y ser precedida por una infección viral o bacteriana, o puede presentarse luego de una vacunación, siendo más frecuente en niños que adultos. Su tratamiento consiste en la aplicación de esteroides en altas dosis, plasmaferesis o inmunoglobulina IV. Esta enfermedad es autolimitada y presenta, en general, un pronóstico favorable.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cohen O. Recurrence of acute disseminated encephalomyelitis at the previously affected brain side. *Arch Neurol* 2001; 58: 797-801
2. Dale R.C. Acute disseminated encephalomyelitis or multiple sclerosis: can the initial presentation help in establishing a correct diagnosis? *Arch Dis Child* 2005; 90:636–639
3. Dale R.C. Sousa C. Acute disseminates encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain* 2000; 123: 2407-2422
4. Garg R.K. Acute disseminated encephalomyelitis. *Postgrad Med J* 2003; 79:11–17
5. Hartung H.P. ADEM, Distinct disease or part of the MS spectrum? *Neurology* 2001; 56:1257-1260
6. Honkaniemi J. Delayed MR Imaging Changes in Acute Disseminated Encephalomyelitis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22:1117–1124
7. Hynson J.L. et al. Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology* 2001; 56:1308-1312

8. Jacobs R.K. et al. Neuropsychological outcome after acute disseminated encephalomyelitis: impact of age at illness onset. *Pediatr Neurol* 2004; 31:191–197.
9. Khurana D.S. Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children: Discordant Neurologic and Neuroimaging Abnormalities and Response to Plasmapheresis. *Pediatrics* 2005;116:431–436
10. Leake J.A. et al. Acute Disseminated Encephalomyelitis in Childhood: Epidemiologic, Clinical and Laboratory Features. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 756–764
11. Lin C.H. et al. Acute disseminated encephalomyelitis: a follow-up study in Taiwan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78:162–167
12. Mader I. et al. Acute disseminated encephalomyelitis: MR and CT features. *AJNR* 1996; 17:104–109
13. Marchioni E. Postinfectious inflammatory disorders: Subgroups based on prospective follow-up. *Neurology* 2005; 65:1057–1065
14. Menge T. Acute Disseminated Encephalomyelitis: An Update. *Arch Neurol*. 2005; 62:1673–1680
15. Sahlas D.J. Treatment of acute disseminated encephalomyelitis with intravenous immunoglobulin. *Neurology* 2000;54:1370–1372
16. Schwarz S. et al. Acute disseminated encephalomyelitis A follow-up study of 40 adult patients. *Neurology* 2001; 56:1313–1318
17. Stonehouse M. et al. Acute disseminated encephalomyelitis: recognition in the hands of general paediatricians. *Arch. Dis. Child.* 2003; 88:122–124
18. Surendra S. et al. Acute disseminated encephalomyelitis: MR imaging features. *AJR* 1999; 173:1101–1107
19. Tenembaum S., et al. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 2007; 68:23–36
20. Tenembaum S., Chamoles L. Acute disseminated encephalomyelitis: A long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology* 2002; 59:1224–1231