

Encefalomiелitis diseminada aguda posinfecciosa en un paciente con sospecha de infección por virus dengue

Postinfectious acute disseminated encephalomyelitis in a patient with suspected dengue virus infection

Ángel Miguel Santos Martínez^{1*}

Yamel Guevara Eng¹

Vianka Calás Hechavarría¹

Ivon Zoila Navarrete Baldassarri¹

¹Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ). La Habana, Cuba.

*Autor de la correspondencia. Correo electrónico: amsantos@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La infección por virus dengue es considerada una de las arbovirosis de mayor prevalencia en los países tropicales. La encefalomiелitis diseminada aguda es un trastorno inflamatorio desmielinizante y multifocal que afecta al sistema nervioso central, de inicio agudo y curso clínico monofásico. El proceso inflamatorio se encuentra mediado por mecanismos inmunológicos y su relación con infecciones por el virus dengue aún no se establece con claridad.

Objetivo: Describir un caso clínico con manifestaciones del sistema nervioso central después de una probable infección por el virus dengue.

Presentación del caso: Paciente femenina de 50 años, con antecedentes de hipertensión arterial controlada. Quince días después de un cuadro de fiebre de 4 días de duración, que posiblemente fue por una infección por el virus dengue, comienza con síntomas y signos de afectación neurológica caracterizadas por ligera irritabilidad, dificultad para la concentración en una actividad específica de la vida cotidiana. Progresivamente se nota dificultad motora en el hemicuerpo izquierdo además de encontrarse agitada y distraída, motivo por el cual se

decide su ingreso hospitalario. Se realiza el diagnóstico a través de los hallazgos en el examen físico, los estudios positivos de resonancia magnética nuclear y el resultado positivo de la IgM de dengue en sangre. Tanto la evolución clínica como la respuesta al tratamiento con esteroides fueron favorables.

Conclusiones: El evento ocurrido en este caso sugiere que los facultativos deben tener presente el diagnóstico de encefalomiелitis diseminada aguda en pacientes que han tenido infección previa o alta sospecha de esta por el virus dengue.

Palabras clave: encefalomiелitis aguda diseminada (EMDA); sistema nervioso central (SNC); sistema nervioso periférico (SNP); resonancia magnética nuclear (RMN).

ABSTRACT

Introduction: Dengue virus infection is one of the most prevalent arboviruses in tropical countries. Acute disseminated encephalomyelitis is an inflammatory demyelinating multifocal disorder affecting the central nervous system. Its onset is acute and its clinical course monophasic. The inflammatory process is mediated by immunological mechanisms, and its relationship to dengue virus infections is still not clear.

Objective: Describe a clinical case of central nervous system manifestations after probable dengue virus infection.

Case presentation: Female 50-year-old patient with a history of controlled hypertension. Fifteen days after a 4-day fever episode, possibly due to dengue virus infection, the patient starts presenting neurological signs and symptoms, such as slight irritability and difficulty to concentrate on a specific activity of daily living. The patient notices progressive motor difficulty in her left hemibody and she feels agitated and distracted. It is therefore decided for her to be hospitalized. A diagnosis is made based on physical examination findings, positive nuclear magnetic resonance studies, and the positive result of the dengue IgM blood test. Both the patient's clinical evolution and her response to treatment with steroids were favorable.

Conclusions: The event herein described suggests that physicians should consider the diagnosis of acute disseminated encephalomyelitis in patients with previous infection or high suspicion of infection with dengue virus.

Keywords: acute disseminated encephalomyelitis (ADEM); central nervous system (CNS); peripheral nervous system (PNS); nuclear magnetic resonance (NMR).

Recibido: 26/10/2017.

Aceptado: 10/09/2018.

INTRODUCCIÓN

La infección por virus dengue es considerada una de las arbovirosis de mayor prevalencia en los países tropicales, cada año se informa un mayor número de casos y el espectro clínico de esta virosis se modifica con las notificaciones de nuevos brotes epidémicos.^(1,2,3) En 1976, *Sanguansermisri* describió por primera vez el compromiso neurológico tipo encefalopatía aguda que podía desencadenar el dengue.⁽⁴⁾ En los últimos años se han informado y estudiado varios síndromes clínicos neurológicos que se relacionan con este virus, donde se afectan estructuras del sistema nervioso central (SNC) y sistema nervioso periférico (SNP). De esta manera se han generado un gran número de investigaciones dirigidas a los aspectos fisiopatológicos e inmunológicos de la infección y su repercusión en el neroeje, lo que plantea un nuevo panorama en los conocimientos de las enfermedades neurológicas infecciosas.^(5,6)

La encefalomiелitis diseminada aguda posinfecciosa (EMDA) es un trastorno inflamatorio desmielinizante que afecta al SNC, de inicio agudo y evolución clínica monofásica. El proceso inflamatorio se encuentra mediado por mecanismos inmunológicos y su relación con infecciones por el virus dengue aun no es establecida con claridad. Se presenta con mayor frecuencia en la infancia sobre todo tras una enfermedad febril generalmente viral o después de una inmunización. Aunque se afecta con mayor intensidad y predilección la sustancia blanca del encéfalo de forma multifocal puede comprometer los núcleos de la base y sustancia gris cortical. El cuadro clínico suele ser variable, e incluye síntomas neurológicos focales y manifestaciones de disfunción encefálicas con afectación cortical difusa. Su diagnóstico se basa en la clínica y en la neuroimagen, ya que carece de marcador biológico identificable, lo que hace aun mas complejo el proceso diagnóstico en las primeras fases de la enfermedad; en muchos casos este suele establecerse de manera retrospectiva.^(6,7,8)

Se ha identificado cierta relación con infecciones por virus y *Mycoplasma*, aunque en un gran numero de casos no presentan un agente causal identificable. Numerosos investigadores concuerdan que, para desarrollar un síndrome clínico neurológico posterior a un proceso infeccioso, tiene que coexistir en el mismo individuo cierta vulnerabilidad genética y mecanismos de mimetismo molecular entre receptores y proteínas presentes en las células

nerviosas y gérmenes (virus y bacterias).^(8,9) El objetivo de este trabajo es describir un caso clínico con manifestaciones del SNC después de una probable infección por el virus dengue.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 50 años, raza blanca, diestra y antecedentes patológicos personales de hipertensión arterial controlada con tratamiento farmacológico regular. Comienza, una semana antes del ingreso, con manifestaciones neurológicas caracterizadas por ligera irritabilidad, dificultad para la concentración en una actividad específica de la vida cotidiana. Su esposo la nota muy diferente y en ocasiones con conducta inapropiada (deja la puerta de la habitación abierta sin darse cuenta, muy desordenada, lo cual le llama la atención por tratarse de una persona meticulosa), descuida la higiene del hogar y no se arregla para ir al trabajo. En esos días presentó, en una ocasión, ligera desorientación en espacio mientras se dirigía al centro de trabajo. El día de su ingreso se levantó en la mañana y sus familiares notan dificultad motora en el hemicuerpo izquierdo, se encontraba agitada y distraída.

Por esos síntomas fue valorada en el servicio de urgencia, donde se realizó una tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo, la cual se informa como normal. En la exploración neurológica se constató afectación de la conciencia en forma de confusión y hemiparesia de moderada intensidad de extremidades izquierdas. En la anamnesis remota se recogió el antecedente de haber presentado, dos semanas antes del inicio de los síntomas neurológicos, un cuadro febril con cefalea, mialgias y lesiones eritematopapulosas pequeñas diseminadas en todo el cuerpo que además eran pruriginosas. Este cuadro clínico duró aproximadamente 5 días y se recuperó completamente. Durante las horas siguientes al ingreso presentó cuatro crisis convulsivas tónico clónicas generalizadas y se profundizó el nivel de conciencia.

El estudio de hematimetría y recuento leucocitario fue normal, proteína c reactiva positiva y el líquido cefalorraquídeo (LCR) mostró: 12 leucocitos (70 % linfocitos, 25 % polimorfonucleares), con elevación marcada de las proteínas y glucosa normal. La RMN de cráneo mostró en los cortes axiales en T2, múltiples imágenes hiperintensas de aspecto inflamatorio a nivel hemisféricos y periventriculares, en especial de los lóbulos parietales y temporal de forma bilateral, aunque algo más acentuado en el hemisferio derecho. Se sospecha el diagnóstico de EMDA instaurándose tratamiento con metilprednisolona a razón de 1 g/día y se traslada a Unidad de Cuidados Intensivos.

Durante las siguientes 72 h no presentó más crisis convulsivas, al mismo tiempo que se produjo una mejoría en el nivel de conciencia. En la exploración neurológica persistía una hemiparesia izquierda con parálisis facial central ipsilateral y desviación conjugada de los ojos hacia la derecha. Los estudios complementarios fueron normales: hemograma, coagulación, urocultivo, radiografía de tórax, estudio microbiológico para bacterias y hongos del LCR. Se solicita estudio serológico en sangre para detección de dengue (IgM) que resultó positivo. El electroencefalograma (EEG) mostró una severa lenificación difusa de la actividad de vigilia, más evidente en la región frontotemporal derecha. En los días siguientes la conciencia fue normalizándose paulatinamente; a los 15 días se repitió la punción lumbar, que fue normal; la resonancia magnética nuclear de cráneo (RMN) de cráneo evolutiva mostró una discreta disminución de las zonas de hiperseñal. Los EEG seriados también mostraron un menor enlentecimiento de la actividad basal. Se mantiene el tratamiento con esteroide hasta el alta hospitalaria, con persistencia solamente de una leve hemiparesia.

Exámenes complementarios: hemoglobina: 135 g/L; hemetocrito: 41,2 %; plaquetas: 279×10^9 /L; leucograma: $7,2 \times 10^9$ /L; creatinina: 67,30 μ mol/L; urocultivo: negativo; ácido úrico: 222 mmol/L; IgM para virus dengue en sangre: positivo; glucemia: 5,39 mmol/L; triglicéridos: 1,48 mmol/L; colesterol: 6,79 mmol/L; gamma-glutamil transferasa (GGT): 41,0 U/L; aminotransferasa de aspartato (TGO): 28,5 U/L; aminotransferasa de alanina (TGP): 40,9 U/L.

Estudio virológico: IgM de dengue en sangre: positivo

Estudio citoquímico de LCR: 12 leucocitos (70 % linfocitos, 25 % polimorfonucleares), con elevación marcada de las proteínas (140 mg/dl) y glucosa normal (2,3 mmol/L).

Estudio inmunológico de LCR: síntesis intratecal de inmunoglobulinas de tipo IgM e IgG, presencia de bandas policlonales en ligera cuantía. Conclusión: proceso inflamatorio del SNC con ruptura de barrera hematoencefálica.

Tomografía axial computarizada de cráneo simple: normal.

Electroencefalograma: lenificación difusa de la actividad de vigilia con ausencia de ritmo alfa, más evidente en la región frontotemporal derecha.

Resonancia magnética nuclear de cráneo: signos de atrofia córtico-subcortical cerebral y cerebelosa. Se observan múltiples imágenes hiperintensas córtico-subcorticales a nivel de la sustancia blanca profunda, periventriculares, las cuales presentan una zona central de mayor intensidad que, en la técnica de flair, se observan hiperintensas que pudieran corresponder con lesiones desmielinizantes agudas multifocales (Fig. 1).

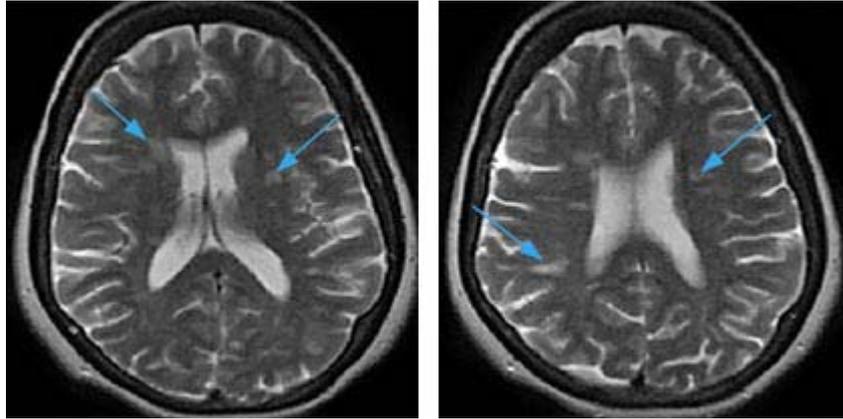


Fig. 1 - Extensas lesiones hiperintensas en T2, en ambos hemisferios cerebrales, con predominio de sustancia blanca, de aspecto desmielinizante.

Evolución

La paciente a su egreso hospitalario se encontraba libre de síntomas neurológicos. Se ha seguido de forma periódica en consulta externa de neurología durante dos años, sin nuevos síntomas. En estos momentos se encuentra incorporada a su vida habitual sin ninguna limitación. Se repite la imagen de RMN craneal en la última visita al hospital, donde se aprecia una resolución prácticamente completa de las lesiones observadas en la fase de estado de la enfermedad, solo persisten pequeñas imágenes residuales hiperintensas en T2 que no tienen traducción clínica (Fig. 2).

Diagnóstico final: Encefalomiелitis diseminada aguda posinfecciosa.

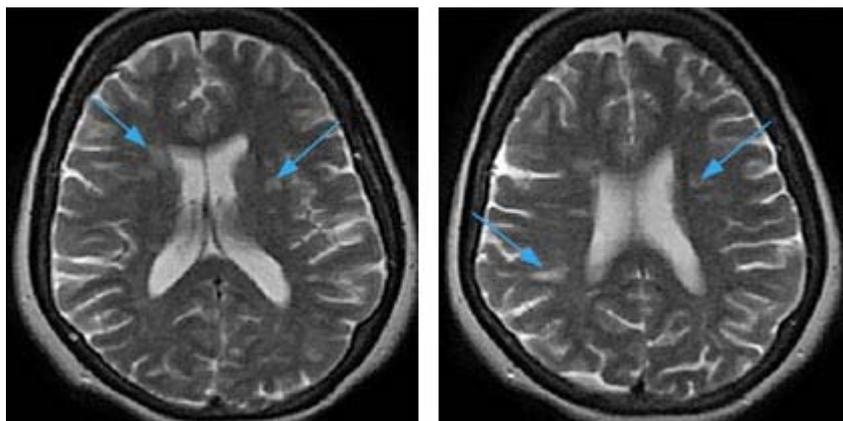


Fig. 2 – Pequeñas lesiones hiperintensas en T2 hemisféricas subcorticales, residuales a los dos años de evolución.

DISCUSIÓN

En los últimos años se han informado innumerables casos y estudios de series sobre todo en la edad pediátrica de EMDA. Usualmente, la ocurrencia de EMDA ha sido asociada con infección por el virus del sarampión, con una frecuencia aproximada de uno en 1000 casos, seguida por varicela-zóster y rubéola, con incidencias de 1/10 000 y 1/ 20 000, respectivamente. Otras infecciones precipitantes de tipo no viral incluyen *Mycoplasma pneumoniae* y otros microorganismos atípicos causantes de infecciones respiratorias.^(3,4) Debemos resaltar que no es una enfermedad exclusiva de los niños, se puede presentar en el adulto, como es el caso que aquí presentamos y los relacionados con la infección por el virus dengue no son muy frecuentes aun en nuestro medio donde, en los últimos años, se informa una alta prevalencia, incluso durante todas las estaciones del año.^(9,10,11)

En la infección por virus dengue se pueden desarrollar diferentes síndromes neurológicos, algunos ocasionados por la invasión directa del virus sobre el parénquima cerebral (encefalitis por virus dengue) y otros relacionados con mecanismos inmunológicos que se ponen en marcha tras la infección y que en algunos pacientes existe mayor compromiso del SNC o con afectación exclusiva del SNP, como son algunos casos de síndrome de Guillain Barré informados en la literatura.^(4,5,6) En numerosas publicaciones se informa cierta susceptibilidad genómica inclusive con identificación de genes como el DRB1-15 para el desarrollo de eventos inmunomediados posterior a una infección sobre todo de tipo viral. Esta vulnerabilidad genética y mecanismos de mimetismo molecular entre receptores y proteínas presente en las células nerviosas y gérmenes (virus y bacterias) son los principales mecanismos inmunopatogénicos que se aceptan por la mayoría de los investigadores.^(11,12)

La patogenia de la EMDA no está completamente aclarada, pero la mayoría de los autores sugieren un mecanismo inflamatorio autoinmune transitorio, similar al de la encefalomiелitis alérgica experimental en la cual se producen anticuerpos policlonales contra el agente causal (virus) y contra diversas estructuras del SNC del huésped, principalmente contra estructuras mielínicas. En estudios anatomopatológicos se evidencia destrucción de la mielina e infiltrados inflamatorios perivasculares formados por linfocitos T y macrófagos, con relativa conservación de axones; además, en los tejidos biopsiados no se han logrado aislar gérmenes.^(12,13)

Las manifestaciones clínicas varían en expresión; según las series publicadas generalmente existe un período prodrómico caracterizado por fiebre, náuseas, vómitos y manifestaciones catarrales. Luego comienzan las manifestaciones neurológicas como son alteraciones de conciencia, signos piramidales, hemiparesia aguda, ataxia, compromiso de pares craneales, convulsiones, entre otras.^(13,14) En nuestra paciente el cuadro se inició con alteraciones de conciencia, dado por confusión ligera, posteriormente presentó déficit focal motor y convulsiones tónico clónicas generalizadas. El diagnóstico se basó mayormente en los aspectos imaginológicos encontrados en la RMN de cráneo y en la evolución de la paciente. En las imágenes informadas en la literatura, se identifican lesiones con mayor precisión en las secuencias T2 y FLAIR, como parches hiperintensos de bordes poco precisos. Las lesiones desmielinizantes de la EMDA son múltiples, asimétricas, de gran tamaño, y comprometen la sustancia blanca central, subcortical de ambos hemisferios cerebrales, cerebelo, tronco encefálico y médula espinal, tal como se presentaron en nuestro caso.^(14,15) Hay que señalar además la correlación del cuadro clínico con la distribución de las lesiones en la RMN de cráneo, donde se evidencian lesiones difusas en ambos hemisferios cerebrales, pero con mayor volumen e intensidad en lóbulos parietal y temporal derecho. Estos aspectos se justifican porque nuestra paciente debutó con un síndrome encefalopático con focalidad motora izquierda, y se corrobora en el EEG donde se aprecia mayor alteración en hemisferio derecho. Generalmente la evolución de estos pacientes es favorable, aspecto señalado en todas las series clínicas revisadas con un porcentaje bajo, aunque significativo, de secuelas. La EMDA generalmente es monofásica, aunque se han informado pacientes con evolución recurrente o multifásica en un 10 % de los casos.^(16,17) El tratamiento está basado en el uso de corticoides (metilprednisolona IV, dosis de 500-1 000 mg/día o dexametasona dosis de 0,5-10 mg/día) durante 3 a 5 días seguido de esteroides orales por 4 a 6 semanas. Se ha descrito también el uso de plasmaféresis o inmunoglobulinas en casos refractarios.^(18,19) En este último aspecto existen contradicciones, e incluso hay autores que cuestionan el uso de esteroides en las formas ligeras de la enfermedad.^(17,19)

El diagnóstico diferencial debe hacerse con la esclerosis múltiple, vasculitis del SNC, linfoma intravascular cerebral, leucoencefalopatías tóxico-metabólicas y otras encefalopatías inflamatorias.^(20,21) El seguimiento estrecho de nuestra paciente en consultas periódicas y los estudios de neuroimagen evolutivos durante más de dos años sin evidencia clínica de nuevas lesiones o actividad de enfermedad inflamatoria desmielinizante, nos hace descartar los diagnósticos planteados.

En resumen, se trata de un caso interesante, que presenta un síndrome neurológico posinfeccioso de tipo EMDA en relación con una alta probabilidad de una infección por el virus dengue en el adulto. El cuadro clínico, las imágenes de RMN de cráneo y el resultado positivo de la IgM de dengue fueron la base del diagnóstico. La paciente se recuperó por completo con una evolución favorable llegando a incorporarse a su labor diaria sin limitación ni discapacidad. Nuestra paciente recibió tratamiento con corticoides y tuvo una respuesta clínica adecuada a estos, lo cual no quiere decir que deban ser indicados en todos los pacientes porque se cuentan con datos insuficientes para la indicación de ellos en la EMDA. Se recomienda considerar de manera razonable el uso de los esteroides según la particularidad del caso y la experiencia individual.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thisyakorn U, Thisyakorn C. Dengue infection with unusual manifestations. *J Med Assoc Thai.* 1994;77:410-3.
2. OMS. El dengue y el dengue hemorrágico. 30 de junio 2010 [citado 20 Feb 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/es/>
3. Aguilar W, Huamán M. Presentaciones atípicas de la infección por el virus del dengue: Una Revisión de la Literatura. *RevMed Trujillo.* 2017;12(1):29-31.
4. Sanguansermrsl T, Poneprasert B, Phornphutkl B. Acute encephalopathy associated with dengue infection. *SeameoTropmed.* 1976:10-11.
5. Sumarno WH, Jahja E, Gubler DJ, Sutomenggold TS, SuliantiSoroso J. Encephalopathy associated with dengue infection. *Lancet.* 1978;1:449-50.
6. Lum LC, Lam SK, Choy YS, George R, Harun F. Dengue encephalitis: a true entity? *Am J Trop Med Hyg.* 1996;54:256-9.
7. Sánchez Carvajal J, Javier MP, Rincón Rodería MG, González Díez R, Esteban Saiz I, Bañales Arnaiz I. Encefalomiélitis aguda diseminada: Claves básicas para su interpretación diagnóstica. Tipo del póster: Presentación Electrónica Educativa. Poster no.: S-0671. DOI: 10.1594/seram2014/S-0671.
8. González G, Amaya E, Vargas N. Características clínicas, complicaciones y secuelas de pacientes con diagnóstico de encefalitis en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo - junio a noviembre del año 2013. *Acta Neurol Colomb.* 2014;3.

9. Melgar C, González G. Complicaciones neurológicas de la infección por virus del dengue. *Acta Neurol Colomb.* 2007;23:259-65.
10. Gonzales G, Benavides A, Fernandez J. Manifestaciones Neurológicas del Dengue. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría.* 2003;41:18-9.
11. Aguilar W, Huamán M. Presentaciones atípicas de la infección por el virus del dengue: Una revisión de la literatura. *Rev Med Trujillo.* 2017;12(1):29-31.
12. Carod-Artal FJ, Wichmann O, Farrar J, Gascón J. Neurological complications of dengue virus infection. *The Lancet Neurology.* 2013;12(9):906-19.
13. Garg RK. Acute disseminated encephalomyelitis: *Postgraduate Med J.* 2013;79(927):16.
14. Dale RC, Morovat A. Interleukin-6 and oligoclonal IgG synthesis in children with acute disseminated encephalomyelitis. *Neuropediatrics.* 2013;34(3):141-3.
15. Wei TY, Baumann RJ. Acute disseminated encephalomyelitis after Rocky Mountain Spotted fever. *Pediatr Neurol.* 1999;21:503-5.
16. Cohen O, Steiner-Birmanns B, Biran I. Recurrence of acute disseminated encephalomyelitis at the previously affected brain. *Arch Neurol.* 2011;58:797-801.
17. Dondis CD, De la Maza FM, El espectro clínico y radiológico de la encefalomiелitis aguda diseminada. *Rev Mex Neuroci.* 2016;7(2):170-8.
18. Nishikawa H, Ichiyama T, Hayashi T, Ouchi K, Furukawa S. Intravenous Immunoglobulin Therapy in Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Pediatric Neurology.* 2009;21(2):583-6.
19. Straussberg R, Schonfeld T, Weitz R, Karmazyn B, Harel L. Improvement of atypical acute disseminated encephalomyelitis with steroids and intravenous immunoglobulins. *Pediatr Neurol.* 2011;24 (2):139-43.
20. Juan J. Zarranz. *Neurología.* Quinta edición. Barcelona: Editorial Elsevier; 2013.
21. Ignacio Valenzuela J, Rodríguez J, Dennis R, Novoa D, Barrera E, Gómez CC. Encefalomiелitis aguda diseminada en el adulto. *Acta Med Colomb.* 2014;39:64-8.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflicto de intereses.