

Encefalomiелitis diseminada aguda recurrente, asociada a citomegalovirus, en una adolescente inmunocompetente

Cytomegalovirus-associated recurrent acute disseminated encephalomyelitis in an immunocompetent adolescent

Ceylin Luis León, Ramiro Jorge García García, Rogelio Odales Ibarra, Pedro Marrero Martínez

Servicio de Neuropediatría. Hospital Pediátrico Docente "Juan Manuel Márquez". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: la encefalomiелitis diseminada aguda es un trastorno con evidencias que sugieren un origen inflamatorio-desmielinizante del sistema nervioso central, y su causa es autoinmune, relacionada con infecciones o vacunas, predomina en niños, adolescentes y adultos jóvenes, con un curso monofásico, aunque en ocasiones recurre.

Presentación del caso: se presenta el caso de una adolescente sin trastorno inmunológico conocido, en la que a los 13 años se iniciaron las manifestaciones clínicas de encefalomiелitis diseminada aguda, que evolutivamente fueron recurrentes (multifásica), y en la biopsia de tejido cerebral se encontró un ligero infiltrado inflamatorio a linfocitos, edema cerebral y la prueba de reacción en cadena a la polimerasa fue positiva a citomegalovirus. Posterior a cada evento presentó solamente recuperación parcial de las manifestaciones de disfunción neurológica, con empeoramiento progresivo de su estado neurológico, lo que se evidenció también en los estudios de imágenes y neurofisiológicos.

Conclusiones: en los pacientes con síntomas y signos de encefalopatía aguda -única o recurrente-, con afectación progresiva de su condición neurológica, hay que sospechar la posibilidad de encefalomiелitis diseminada, por lo que deben realizarse los estudios para su comprobación, y aunque es poco frecuente y de difícil diagnóstico, se recomienda considerar la eventualidad de que se asocie a infección por citomegalovirus, incluso en pacientes sin deficiencias de su respuesta inmunológica. El tratamiento de elección debe ser con esteroides, inmunoglobulinas

por la vía endovenosa, y en caso de comprobarse la asociación a citomegalovirus, debe indicarse ganciclovir o foscarnet.

Palabras clave: encefalomiелitis; citomegalovirus; enfermedades desmielinizantes.

ABSTRACT

Introduction: acute disseminated encephalomyelitis is a disorder with evidence indicating inflammatory- demyelinating origin of the central nervous system, and its cause is autoimmune related to infections or vaccines; it is predominant in children, adolescents and young adults in one-phase process, although it is occasionally recurrent.

Case presentation: female adolescent with no immunological disorder, who at 13 years of age began showing clinical manifestations of acute disseminated encephalomyelitis. These manifestations evolved into recurrent (multistage) and the brain tissue biopsy revealed slight inflammatory infiltrate to lymphocytes, brain edema and finally the polymerase chain reaction was positive to cytomegalovirus. After each event, she just partially recovered from the neurological dysfunction symptoms, which was also evident in her imaging and neurophysiologic studies.

Conclusions: in those patients with symptoms and signs of acute encephalomyelitis, either one-stage or recurrent, and progressive deterioration of the neurological condition, there must be suspected possible disseminated encephalomyelitis, so the patient should be studied to confirm this possibility, and it is recommended to take into account association with cytomegalovirus infection, although infrequent and difficult to diagnose, even in patients with no immune response deficiency. The treatment of choice should be intravenous administration of steroid and immunoglobulins; in the event of association with cytomegalovirus, ganciclovir or foscarnet should be prescribed.

Keywords: encephalomyelitis; cytomegalovirus; demyelinating diseases.

INTRODUCCIÓN

La encefalomiелitis diseminada aguda (EMDA) es un trastorno inflamatorio-desmielinizante del sistema nervioso central (SNC),^{1,2} de origen autoinmune, que se caracteriza por síntomas y signos de disfunción neurológica difusa asociada a lesiones multifocales de la sustancia blanca, y menos evidente de la gris del encéfalo y la médula espinal. En ocasiones presenta evolución seudotumoral, y en raras oportunidades, puede ser recurrente.^{3,4}

La EMAD puede ocurrir a cualquier edad, pero es más frecuente en niños entre 5 a 8 años y en los adultos jóvenes, predomina en el sexo masculino, y su incidencia se estima entre 0,4 a 3/100 000 habitantes/año, por lo que se considera una enfermedad "rara".⁵ Ocurre generalmente precedida por un proceso infeccioso viral, o por haber recibido una vacuna; no obstante, en la mayoría de las ocasiones no se identifica su origen.²

Su curso suele ser monofásico, excepcionalmente es recurrente (también denominado multifásico o polifásico), por lo que se debe hacer el diagnóstico diferencial con la esclerosis múltiple y otras leucoencefalopatías.⁶⁻⁸ El diagnóstico se realiza principalmente por las manifestaciones clínicas, los estudios de imágenes, neurofisiológicos y los resultados del análisis inmunológico del líquido cefalorraquídeo (LCR).⁶

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina, que a los 13 años de edad es atendida por trastornos de la conducta de 15 días de evolución, diplopía, y presentó por primera ocasión una crisis epiléptica convulsiva.

En la entrevista al familiar se precisó que se quejaba de cefaleas desde un año antes, y al examen físico se constató hepatomegalia de dos centímetros y hemiparesia espástica izquierda. El fondo de ojo fue normal. Se ingresó con el diagnóstico de encefalopatía aguda con hipertensión intracraneal, y se inició el tratamiento con dexametasona y fenitoína.

En los exámenes complementarios se encontraron elevadas las transaminasas glutámico oxalacética y la pirúvica. Los estudios para diagnosticar trombofilia, virus de inmunodeficiencia adquirida y enfermedades del tejido conectivo fueron negativos; en la tomografía computarizada de cráneo (TC) se encontró hipodensidad, que ocupaba casi todo el hemisferio derecho, produciendo efecto de masa, con desplazamiento de sistema ventricular y la línea media hacia la izquierda.

Se le realizaron imágenes de resonancia magnética (IRM) de cráneo, incluida técnica de angiografía, en las que se evidenció una imagen hipointensa en T1 e hiperintensa en T2 y en técnica de FLAIR, en el hemisferio cerebral derecho, con ligero efecto de masa (ya con tratamiento).

Por las manifestaciones clínicas y los resultados de las imágenes, se diagnosticó tumor cerebral, y se decidió la cirugía. En el análisis patológico del tejido resecado se encontró ligero edema cerebral, la presencia de escasos linfocitos, y el estudio de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tejido cerebral fue positivo a citomegalovirus (CMV); no se encontraron signos de malignidad.

En el estudio del suero la IgG fue positiva a CMV, y se concluyó con el diagnóstico de encefalomiелitis diseminada aguda -forma clínica seudotumoral- asociada a CMV, y se indicó tratamiento con ganciclovir, esteroides, inmunoglobulina intravenosa (intacglobin) y medicación para prevenir la recurrencia de crisis epilépticas, evolucionando con mejoría clínica.

En junio de 2013 (dos años después), fue ingresada nuevamente con trastornos de conducta, cefalea intensa y vómitos; no reconocía a sus familiares, y en el examen físico se encontraron trastornos de la conciencia (estado confusional), no obedecía a las órdenes sencillas, con disartria, ataxia y paraparesia espástica. En la TC de cráneo se evidenció una nueva imagen, hipodensa de 5 unidades Hounsfield (UH), con aspecto en dedos de guante en la región parietooccipital izquierda, sin desplazamiento de las estructuras de la línea media.

En el estudio citoquímico del LCR no se encontraron células, las proteínas estaban en 0,81 g/L, no hipoglucoorraquia, no hubo crecimiento bacteriano y el estudio virológico

y el citológico fueron negativos; mientras que, el estudio inmunológico fue compatible con un proceso inflamatorio del SNC, y se impuso nuevamente tratamiento con inmunoglobulinas por vía endovenosa y esteroides.

Al año presentó de nuevo trastorno de la marcha, crisis epilépticas y disartria. En las IRM se encontraron signos de atrofia cortical y de sustancia blanca, fundamentalmente temporal y occipital derecha, lesiones en T1, en T2 y FLAIR a nivel subcortical y profundas, sugestivas de áreas de desmielinización más evidentes adyacentes al cuerno occipital de ventrículo lateral derecho (figura).

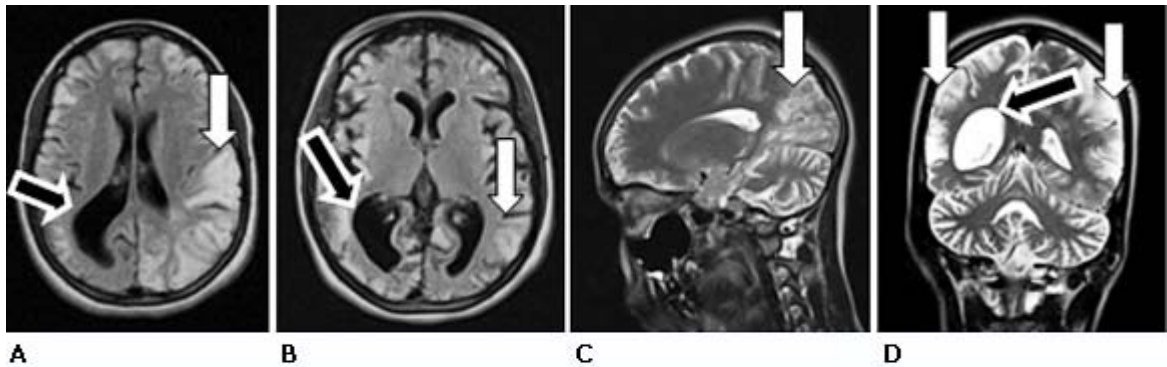


Fig. 1. A, B, C y D. Dilatación del cuerno occipital derecho (estudio evolutivo luego de la cirugía; flechas negras). Se observan además, imágenes hiperintensas en ambos hemisferios cerebrales (flechas blancas).

Posteriormente fue ingresada en dos ocasiones, con empeoramiento de los trastornos de la marcha, crisis epilépticas, de la disartria y de la conducta, residuales de las recaídas previas.

Se realizaron potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEATC) y se comprobó retardo significativo de la conducción nerviosa en el segmento retrococlear, compatible con pérdida auditiva severa, y en las IRM de cráneo evolutivas y con la administración de gadolinio, lesiones en ambos hemisferios cerebrales y en los núcleos grises de la base, con moderada atrofia cerebral y cerebelosa.

Los familiares de la paciente fueron informados de la publicación, las condiciones de privacidad, y firmaron el consentimiento informado para la publicación.

DISCUSIÓN

La EMDA es un trastorno poco frecuente; sin embargo, debe tenerse en consideración este diagnóstico en presencia de manifestaciones de encefalopatía aguda (trastornos de la conciencia, crisis epilépticas, trastornos motores, y pueden asociarse otras alteraciones de la función cerebral, como pueden, ser la disartria y la afectación visual, entre otros).⁹ Se considera que es una enfermedad "benigna"; no obstante, en algunas oportunidades, puede evolucionar a la muerte.¹⁰

Por ser un proceso inflamatorio desmielinizante, los estudios del LCR y las imágenes son importantes para complementar el diagnóstico, y las principales enfermedades a descartar son las infecciones del SNC y la esclerosis múltiple. Otras leucoencefalopatías deben ser consideradas también en el diagnóstico diferencial.⁷

Las lesiones características en la IRM (aunque no siempre se presentan de esta manera) son extensas, difusas y predominan en la región parietooccipital; en ocasiones, se corresponde con una lesión única con efecto de masa,¹¹ como ocurrió inicialmente en el caso que se presenta y fue el motivo de la cirugía, cuyo resultado de la biopsia sugirió el diagnóstico de CMV.

En pocas ocasiones se encuentra el agente que desencadena los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad.² Las infecciones primarias por CMV son habitualmente autolimitadas en los pacientes inmunocompetentes.¹² Según *Salamano* y otros, el compromiso del SNC por CMV en adultos inmunocompetentes es excepcional, y existen pocas referencias en la literatura.¹³

La infección primaria por CMV conduce al establecimiento de una infección persistente o latente, y la reactivación del virus puede producirse en respuesta a diferentes estímulos. El estudio de PCR es muy sensible, pero no indicativo de infección sintomática.¹⁴ En el caso que se presenta esta prueba fue positiva en el tejido cerebral, y en presencia de manifestaciones clínicas de EMDA, por lo que se consideró este diagnóstico y se impuso tratamiento específico para disminuir la síntesis de ADN del CMV.

La recurrencia es otra característica presente en este caso, que, aunque se reporta como evolución poco frecuente, la literatura describe esta posibilidad y hace más difícil el diagnóstico diferencial entre la EMDA y la esclerosis múltiple.⁷ La edad, las características clínicas y los resultados de los estudios, fueron los criterios para el diagnóstico de EMDA asociada a CMV, aunque se conoce que entre el 9 y 27 % de los casos con EMDA inicial evolucionan a esclerosis múltiple.⁷

El siguiente cuadro ilustra la relación de las manifestaciones clínicas de este caso y de los otros seis reportes que encontramos en la literatura:^{10,12,15-18}

Lo más llamativo de estos datos es que la edad de inicio de las manifestaciones clínicas fue variable, con curso monofásico, bifásico o multifásico, y hubo pacientes con recuperación total, con secuelas, e incluso, uno falleció por esta causa. Aunque en la literatura se refiere repetidamente que la evolución es monofásica en la mayoría de las ocasiones, es sugerente que en tres de los siete reportes (incluyendo el que se presenta), con asociación a CMV, se encontró recaída de los síntomas (bifásica y multifásica).

Es interesante que en la información del caso reportado por *Daida* y otros,¹⁸ y el de la paciente que se presenta en este reporte, existen aspectos comunes que deben destacarse: las manifestaciones clínicas indicaron afectación extensa encefálica (incluyendo ataxia, disartria y paraplejía); ambos presentaron recaídas, alteraciones en las funciones hepáticas (TGP), mostraron recuperación solamente parcial, hubo aumento de las proteínas en el LCR en la recaída, las IgG positivas evolutivamente, y los estudios de PCR también fueron positivos a CMV en algún momento de la evolución.

Cuadro. Principales características clínicas de los pacientes reportados con encefalomiелitis diseminada aguda (EMDA) asociada a CMV

Autores	Edad de inicio	Evolución	Curso	Clínica	EEG	LCR	CMV
Kansaki (1994)	60 años	Recuperación	Monofásico	Fiebre, visión ↓, T motor, T conciencia, T esfínter	-	Proteínas ↑	IgG+ IgM+
Revel-Vilk (2000)	12 años	Recuperación	Multifásico	T conciencia, fiebre	-	-	Documentado
Zaguri (2009)	33 años	Fallecido	¿Monofásico?	T conciencia, crisis epiléptica, T motor	Lento y paroxístico	Proteínas ↑ Células ↑	IgG+ IgM+
Imataka (2014)	10 meses	Recuperación	Monofásico	T conciencia, crisis epiléptica, T motor	Lento	Proteínas: Normal Células ↑	IgG+ IgM+
De Fino (2016)	Joven	Recuperación	Monofásico	Fiebre, cefaleas, vómitos, T conciencia, T motor	-	-	Documentado
Daida (2016)	38 años	Secuelas	Bifásico	Fiebre, rash en piel, T motor, T esfínter, función hepática (transaminasas ↑)	-	Células ↑ Proteínas ↑	IgM+ (inicial) IgM- (recaída) IgG+ y PCR+)
Luis León (2017)	13 años	Secuelas	Multifásico	T conciencia, crisis epiléptica, T motor, función hepática (transaminasas ↑)	Lento y paroxístico	Proteínas ↑ Células ↑	IgG+ IgM- PCR+ en tejido cerebral

EEG: electroencefalograma; LCR: líquido cefalorraquídeo; T: trastorno; CMV: citomegalovirus; ¿?: en ese artículo no queda bien definido; ↓: disminución; ↑: aumento.

Como explicación de la evolución clínica y los resultados de los estudios complementarios, *Daida* y otros plantean la posibilidad de que el primer ataque de su paciente (mielitis transversa) fue por invasión directa del CMV; y el segundo, fue mediado por mecanismos inmunológicos. Para justificar esta hipótesis se refiere a las modificaciones evolutivas en los estudios de imágenes, virológicos y las nuevas manifestaciones clínicas, con disartria, torpeza motora de los miembros superiores, ataxia y extensa desmielinización en el encéfalo, luego del tratamiento específico.

Es evidente que la EMDA es una enfermedad rara, de difícil confirmación de diagnóstico, con la posibilidad de evolucionar de manera monofásica o con recaídas, y en situaciones excepcionales asociada a CMV en pacientes inmunocompetentes.¹⁹ Solamente, que conozcamos, se han publicado otros seis casos en la literatura y ninguno en Cuba.^{10,12,15-18}

Respecto al tratamiento, existe consenso de que los medicamentos a ser utilizados son los esteroides (preferiblemente la metilprednisolona por la vía endovenosa), las inmunoglobulinas por vía endovenosa, o la combinación de esteroides con inmunoglobulina, y para el tratamiento en caso de asociación con CMV, se añade el ganciclovir o el foscarnet.²⁰⁻²² El tratamiento en el caso que se reporta fue con esteroides e inmunoglobulinas y ganciclovir.

En resumen, una serie de conclusiones obtenidas a partir de la información del caso clínico que reportamos y de la revisión de la literatura, permiten formular las recomendaciones siguientes:

- Aunque la EMDA es una enfermedad rara, debe considerarse este diagnóstico en casos con encefalopatía aguda.

- La forma de presentación con recaídas (bifásica o multifásica) debe ser incluida entre las opciones de diagnóstico y evolución clínica.

- Ante lesiones cerebrales únicas, con características de proceso ocupativo intracraneal con evolución aguda, es recomendable considerar en el diagnóstico diferencial la EMDA. En el Hospital Pediátrico Docente "Juan Manuel Márquez" se han atendido a tres pacientes (incluyendo el caso que motiva la publicación), con EMDA con manifestaciones de hipertensión intracraneal y lesión cerebral única en las imágenes realizadas al inicio (no publicados).

- La asociación con CMV debe ser sospechada, aunque hay pocos reportes de casos, y se recomienda realizar los estudios de IgG, IgM, PCR para CMV y otros herpes virus en el LCR. En caso de cirugía, se deben tomar muestras para estudio virológico del tejido cerebral, siempre que exista duda razonable de la posibilidad de EMDA.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la realización del estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Santiesteban N, Merayo R, Mustelier R, León Z, Lestayo Z. Encefalomiелitis aguda diseminada: Reporte de un caso con afectación selectiva de tallo cerebral. *Rev Ecuat Neurol.* 2013;22(1-3):117-20.
2. Gómez Menéndez A, Herranz Fernández JL, Arteaga RM, Manjón-Cabezas MS, Peña H. Encefalomiелitis aguda diseminada de evolución bifásica. *Bol Pediatr.* 2003;43:64-9.
3. Dondis CD, De la Maza FM. El espectro clínico y radiológico de la encefalomiелitis aguda diseminada. *Rev Mex Neuroci.* 2006;7(2):170-7.
4. Tomás-Vila MF, Menor M, Otero-Reigada C, Pérez-Tamarit A, Téllez de Meneses M, Pitarch-Castellanos I. Perfil clínico radiológico de la encefalomiелitis aguda diseminada en la población infantil. Análisis retrospectivo de una serie de 20 pacientes de un hospital terciario. *Rev Neurol.* 2014;58(1):9-11.

5. Domínguez-Moreno R, Olán-Triano R, Gutiérrez-Morales JL, Mena-Arceo R, Reyes-de la Cruz A. Encefalomiелitis diseminada aguda postinfeccioso y posvacunal: casos clínicos y revisión de la literatura. *Revista Mexicana de Neurociencia*. 2013;14(2):89-93.
6. Madrid Rodríguez A, Ramos Fernández JM, Calvo Medina R, Martínez Antón J. Encefalomiелitis aguda diseminada: análisis epidemiológico, clínico, analítico y evolutivo en 16 pacientes. *An Pediat (Barc)*. 2014;80(3):165-72.
7. Tenenbaum SN. Encefalomiелitis aguda diseminada y esclerosis múltiple en Pediatría. *Acta Neurol Colomb*. 2006;22:163-79.
8. Marín Reina P, Pérez Tamarit D, Otero Reigada MC, Asensi Botet F. Encefalomiелitis multifásica diseminada. Diagnóstico diferencial con esclerosis múltiple a propósito de un caso clínico. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría*. 2007;XXI(82):38-41.
9. García García RJ. Diagnóstico de la encefalopatía aguda en la práctica neuropediátrica. *Rev Cubana Neurol Neurocir*. 2015;5(2):156-63.
10. Zaguri R, Shelef I, Ifergan G, Almog Y. Fatal acute disseminated encephalomyelitis associated with cytomegalovirus infection. *BMJ Case Rep*. 2009;2009:bcr07.2008.0443.
11. Van der Meyden CH, de Villiers JF, Middlecote BD. Gadolinium ringenhancement and mass effect in acute disseminated encephalomyelitis. *Neuroradiology*. 1994;36:221-3.
12. Imataka G, Arisaka O. An infant with steroid-refractory cytomegalovirus-associated ADEM who responded to immunoglobulin therapy. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2014;18:2148-51.
13. Salamano R, Gervaz E, Mañana G, Peña S, Panuncio A, Puppo C, et al. Encefalitis a citomegalovirus en un paciente inmunocompetente. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59(4):954-8.
14. Hodinka RL. Human Cytomegalovirus. En: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 7ª ed. Washington DC: ASM Press; 1999. p. 888-99.
15. Kanzaki A, Yabuki S. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) associated with cytomegalovirus infection-a case report. *Rinsho Shinkeigaku*. 1994;34(5):511-3.
16. Revel-Vilk S, Hurvitz H, Klar A, Virozov Y, Korn-Lubetzki I. Recurrent acute disseminated encephalomyelitis associated with acute cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection. *J Child Neurol*. 2000 Jun;15(6):421-4.
17. De Fino C, Nociti V, Modoni A, Bizzarro A, Mirabella M. An atypical case of acute disseminated encephalomyelitis associated with cytomegalovirus infection. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;5:70-2.
18. Daida K, Ishiguro Y, Eguchi H, Machida Y, Hattori N, Miwa H. Cytomegalovirus-associated encephalomyelitis in an immunocompetent adult: a two-stage attack of direct viral and delayed immune-mediated invasions. Case report. *BMC Neurol*. 2016;16:223.

19. Smyk DS, Alexander AK, Walker M, Walker M. Acute disseminated encephalomyelitis progressing to multiple sclerosis: are infectious triggers involved? *Immunol Res.* 2014;60(1):16-22.
20. Chatterjee A, Datta S. Recurrent acute disseminated encephalomyelitis: A favorable outcome among recurrent brain diseases in pediatric patient. *J Pediatr Neurosci.* 2016;11(3):241-3.
21. Sadek AA, Mohamed MA, Abou-Taleb A, Mohammed MI. Pattern and outcome of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) in children: Experience in a tertiary center, Upper Egypt. *Electron Physician.* 2016;8(7):2679-85.
22. Steinera I, Budkac H, Chaudhurid A, Koskiniemie M, Sainiof K, Saloneng O, Kennedy PGE. Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *European Journal of Neurology.* 2010;17:999-1009.

Recibido: 8 de diciembre de 2016.

Aprobado: 2 de enero de 2017.

Ceylin Luis Leon. Hospital Pediátrico Docente "Juan Manuel Márquez". Calle 31 y 76, municipio Marianao. La Habana, Cuba. Correo electrónico: ramirogg@infomed.sld.cu