

Encefalitis desmielinizante multifocal catastrófica



Catastrophic demyelinating multifocal encephalitis

Sr. Editor:

Un hombre de 45 años sin antecedentes de interés consultó por un cuadro de una semana de evolución de encefalopatía y hemiparesia faciobraquiocrural izquierda progresivas. No había antecedentes infecciosos, vacunales, tóxicos, síndrome constitucional ni ningún otro dato relevante en la anamnesis dirigida. Una primera resonancia magnética (RM) cerebral con contraste mostró múltiples lesiones nodulares hemisféricas bilaterales hiperintensas en la secuencia potenciada en T2 afectando a la unión corticosubcortical y a los ganglios basales, así como troncoencefálicas, sin edema perilesional ni efecto de masa significativos; únicamente una de ellas realzaba con gadolinio (Gd⁺). Ante estos hallazgos, se plantearon las etiologías infecciosa y tumoral como primeras opciones diagnósticas, que quedaron fehacientemente descartadas tras un exhaustivo estudio serológico y del líquido cefalorraquídeo, así como mediante una tomografía computarizada toracoabdominal que también fue normal. El estudio de autoinmunidad reveló la presencia de bandas oligoclonales, mientras que los anticuerpos antiacuporina 4 y anti-MOG (glicoproteína de la mielina de oligodendrocitos) fueron negativos. El resto del estudio de autoinmunidad fue negativo a excepción de unos anticuerpos antinucleares y antitiroideos positivos a títulos bajos. El perfil hormonal y vitamínico fue normal, y el cribado de tóxicos negativo. Una nueva RM cerebral evidenció un aumento de la extensión de las lesiones, con leve restricción de la difusión y realce marginal en anillo incompleto, así como microhemorragias petequiales en la secuencia de susceptibilidad magnética (fig. 1). La RM medular con contraste fue normal. Ante la sospecha de un proceso inflamatorio autoinmune del sistema nervioso central (SNC), el paciente recibió inicialmente 1 g de metilprednisolona intravenosa (MPiv) durante 5 días consecutivos. Sin embargo, la clínica continuó progresando en las semanas posteriores a expensas de un deterioro del nivel de consciencia, por lo que el paciente ingresó en la unidad de cuidados intensivos. Durante su estancia en la unidad de críticos se objetivaron signos sospechosos de comicialidad, confirmada mediante un registro electroencefalográfico que mostró frecuentes descargas epileptiformes intercríticas frontales derechas. Una nueva RM cerebral y medular con contraste no mostraron cambios significativos que justificasen el empeoramiento

clínico. Se realizaron 5 sesiones de plasmaféresis a días alternos con un nuevo curso de 1 g de MPiv durante 5 días sin mejoría clínica. A continuación se administraron dos infusiones de rituximab dosificado por m² de superficie corporal, con lo que el paciente presentó una franca mejoría clínica y radiológica. Tras 11 meses de seguimiento y sin tratamiento inmunosupresor, no ha presentado recurrencias clínicas ni nuevas lesiones inflamatorias en las RM craneomédulares de control y ha logrado una recuperación funcional hasta la independencia parcial para las actividades de la vida diaria.

Las características radiológicas de las lesiones, así como la evolución clínica y la respuesta a la tercera línea de inmunoterapia con rituximab, son compatibles con una encefalitis desmielinizante multifocal catastrófica.

Los síndromes inflamatorios desmielinizantes fulminantes del SNC son un grupo de enfermedades autoinmunes muy raras que históricamente se han caracterizado por un pronóstico infausto debido a una cascada inmunológica descontrolada, a la localización estratégica —p. ej. el tronco encefálico— y a la extensión de las lesiones, que cuando sobrepasan los 2 cm de diámetro reciben la descripción de pseudotumorales en alusión a su comportamiento clínico-radiológico más propio de las masas cerebrales^{1,2}. Se han considerado entidades estrechamente relacionadas con la esclerosis múltiple (EM), pero aún hoy no es posible identificar precozmente aquellos pacientes que, tras un primer episodio de desmielinización catastrófica, presentan un mayor riesgo de desarrollar una forma recurrente de enfermedad desmielinizante del SNC¹. La literatura disponible sobre estas enfermedades es confusa debido a su baja frecuencia y a un gran solapamiento entre ellas^{2,3}; únicamente unas pocas cuentan con unos criterios diagnósticos ampliamente aceptados, siendo este el caso de la EM fulminante, la encefalomielitis aguda diseminada (ADEM) y los trastornos del espectro de la neuromielitis óptica³. La [tabla 1](#)^{1–7} recoge las características clínicas, radiológicas, de laboratorio y anatomopatológicas de las principales entidades entre las que plantea el diagnóstico diferencial el caso clínico presentado, que reúne particularidades de diversas de ellas, sirviendo esto como prueba del solapamiento existente entre los distintos síndromes inflamatorios desmielinizantes fulminantes del SNC.

Hoy en día el pronóstico de estas enfermedades es menos desolador gracias a una mayor disponibilidad de la RM, que permite un diagnóstico más precoz, así como a una mejora de los tratamientos inmunosupresores y de soporte vital⁴. Consideramos necesario comunicar los casos de desmielinización fulminante del SNC para contribuir al incremento del conocimiento sobre este grupo de enfermedades y a la mejora de su atención médica.

Tabla 1 Diagnóstico diferencial de cuatro de los principales síndromes inflamatorios desmielinizantes fulminantes del SNC en base a sus características clínicas, radiológicas, de laboratorio y anatomopatológicas

	EM fulminante*	Enfermedad de Marburg	ADEM**	Leucoencefalitis aguda hemorrágica/ Síndrome de Weston-Hurst
Epidemiología	< 4% de los nuevos casos de EM Adultos jóvenes ♀ > ♂ EM conocida o de debut	Muy pocos casos descritos Adultos jóvenes	Incidencia: 0,4-0,8 casos/100.000 niños y año	Muy rara Niños (< 10 años) »» adultos Pocas series de casos en adultos ♀ = ♂ Invierno y primavera
Etiopatogenia	HLA DR15	MBP isoforma 18'5 kDa	Infección o vacunación 1-2 semanas antes: ¿mimetismo molecular? <i>Fiebre</i> <i>Cefalea/meningismo</i> <i>Encefalopatía</i> <i>Crisis comiciales</i>	} sobre todo en niños Signos neurológicos <i>polifocales</i> (niños y adultos) Clínica de hipertensión intracraneal
Clínica	Signos neurológicos focales que causan discapacidad grave o muerte	Clínica de hipertensión intracraneal		
RM	Lesiones: Ovaladas, márgenes bien definidos Cerebro ± médula (no LETM) Sustancia blanca > gris; no ggb Periventriculares Gadolinio (+/-) Diferentes estadios evolutivos; black holes ≥ 2 de los siguientes: Lesiones pseudotumorales (> 2 cm)	Lesiones: Pseudotumorales (> 2 cm) Patrón infiltrativo Múltiples, confluyentes Sustancia blanca (no gris) Supratentoriales (centros semiovais) > infratentoriales (tronco), médula Edema perilesional +++, efecto masa Gd+ Diferentes estadios evolutivos	Lesiones: De diversos tamaños (> 1 cm) Márgenes mal definidos Múltiples Cerebro (suprainfratentorial) ± médula (LETM) Sustancia blanca y gris (córtex, ggb, tálamo) Menos afectación periventricular (sí en adultos) ± Gd+ En el mismo estadio evolutivo; no black holes en T1	Lesiones: De tamaño variable Múltiples Hemorragia Edema perilesional Gd+

Tabla 1 (continuación)

	EM fulminante*	Enfermedad de Marburg	ADEM**	Leucoencefalitis aguda hemorrágica/ Síndrome de Weston-Hurst
LCR	> 10 lesiones en T2 > 5 (o \geq 1 pseudotumoral) Gd+ Pleocitosis (linfocitos)	Normal, o: \pm pleocitosis \pm hiperproteínorraquia \pm BOC (+)	Pleocitosis (niños: linfocitos; adultos: neutrófilos) transitoria Hiperproteínorraquia 20% BOC (+) transitorias (a menudo en espejo)	Eritrocitos +++ Pleocitosis (neutrófilos) Hiperproteínorraquia
Serología			40% IgG anti-MOG transitorias (niños » adultos)	
Anatomía patológica	Desmielinización difusa Lesiones en diferentes estadios evolutivos: Agudas: macrófagos, LT \pm Ig y complemento Crónicas: destrucción mielina y axones	Lesiones más destructivas: Neutrófilos \pm Ig y complemento Destrucción de mielina y axones Necrosis tisular	Desmielinización perivenular Lesiones en el mismo estadio evolutivo Macrófagos y linfocitos; pocos granulocitos Sustancia blanca y gris: agregados corticales de microglía (se postulan como causa de la encefalopatía)	Hemorragia Neutrófilos, linfocitos Edema Necrosis fibrinoide perivascular Destrucción de mielina y axones Monofásico
Evolución natural	Recurrente Muerte en meses-años	Monofásico Muerte en semanas-meses (afectación directa del tronco encefálico, herniación por hipertensión intracraneal)	Monofásico (< 5% multifásico ¿vs. EM atípica?) 80% recuperación ad integrum en semanas; sin tratamiento, mortalidad 5-20% 8,5% diagnóstico de EM	70% muerte en días-semanas

ADEM: encefalomiелitis aguda diseminada; EM: esclerosis múltiple; ggbb: ganglios basales; LETM: miелitis transversa longitudinal extensa; MBP: proteína básica de la mielina.

* Criterios diagnósticos clínico-radiológicos de Weinshenker y Rodríguez (2001)⁷.

** International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group (IPMSSG) (actualizados en 2013)⁴.

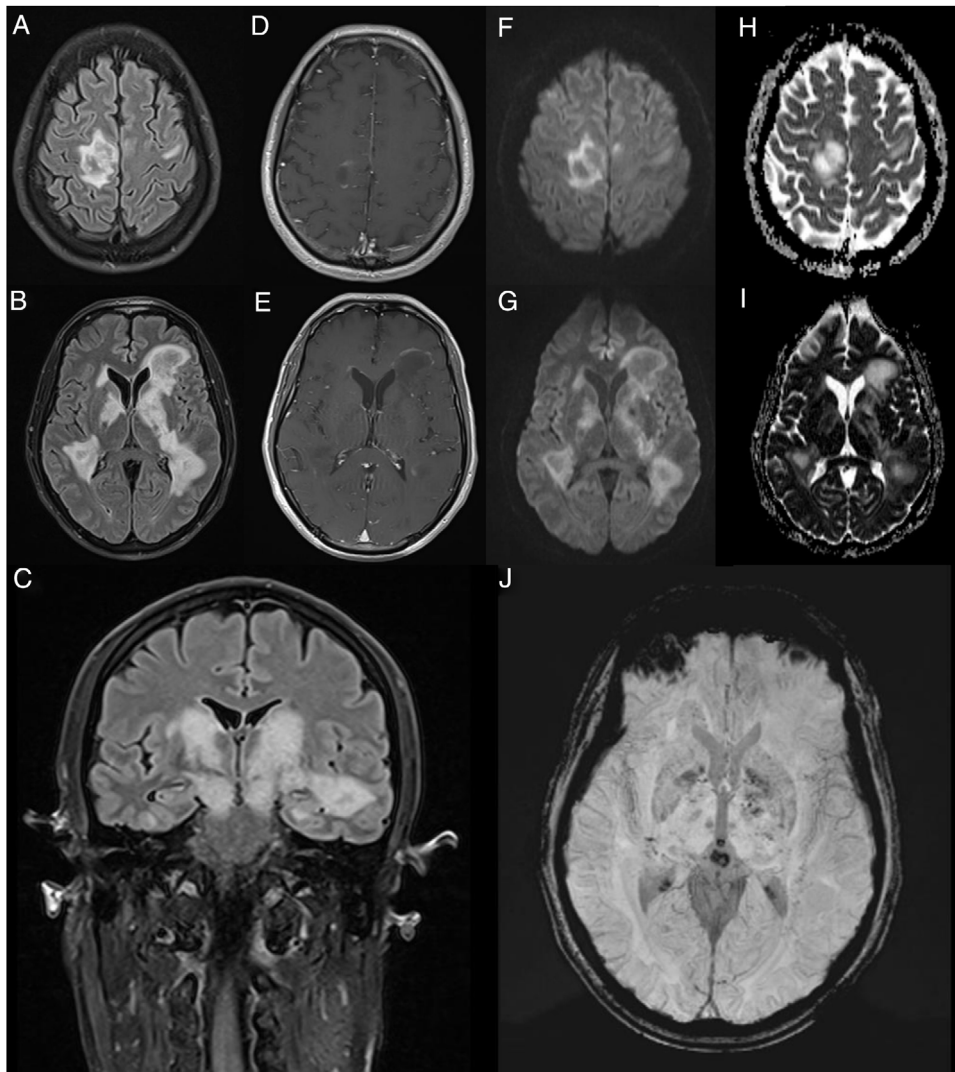


Figura 1 RM cerebral con contraste; cortes axiales A-B, D-J) y coronal C). Se aprecian múltiples lesiones parenquimatosas pseudo-nodulares en ambos hemisferios cerebrales, hiperintensas en las secuencias FLAIR A-C), afectando la sustancia blanca principalmente periventricular y yuxtacortical del giro precentral derecho, así como los ganglios de la base y las cápsulas internas, con extensión caudal a los pedúnculos cerebrales del mesencéfalo. No presentan edema ni ejercen un efecto de masa significativos. Algunas de ellas realzan discretamente en la periferia en forma de anillo semiabierto tras la administración de gadolinio D-E) y presentan discreta restricción de la difusión periférica –*diffusion weighted imaging* (DWI): F-G); *apparent diffusion coefficient* (ADC): H-I)–. Las lesiones más profundas contienen focos petequiales en las secuencias de susceptibilidad magnética (*susceptibility weighted imaging* [SWI]: J).

Bibliografía

1. Ayrignac X, Carra-Dallière C, Labauge P. Atypical inflammatory demyelinating lesions and atypical multiple sclerosis. *Rev Neurol*. 2018;1–11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2018.03.007>.
2. Hardy TA, Reddel SW, Barnett MH, Palace J, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Atypical inflammatory demyelinating syndromes of the CNS. *Lancet Neurol*. 2016;15:967–81, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30043-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30043-6).
3. Zettl UK, Stüve O, Patejdl R. Immune-mediated CNS diseases: A review on nosological classification and clinical features. *Autoimmun Rev*. 2012;11:167–73, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2011.05.008>.
4. Bevan CJ, Cree BA. Fulminant demyelinating diseases of the central nervous system. *Semin Neurol*. 2015;35:656–66, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1564682>.
5. Capello E, Mancardi GL. Marburg type and Balò's concentric sclerosis: rare and acute variants of multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2004;25:361–3, <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-004-0341-1>.
6. Pohl D, Alper G, Van Haren K, Kornberg AJ, Lucchinetti CF, Tenenbaum S, et al. Acute disseminated encephalomyelitis. Updates on an inflammatory CNS syndrome. *Neurology*. 2016;87(Suppl 2):S38–45, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000002825>.
7. García Domínguez JM, Guzmán de Villoria Lebidziejewski J. Catástrofes neurológicas por enfermedades desmielinizantes. *Neurología*. 2010;25(Supl 1):30–3.

S. Rubio-Guerra*, A. Massuet-Vilamajó, S. Presas-Rodríguez
y C. Ramo-Tello

*Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona,
Barcelona, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sararubioguerra@gmail.com

(S. Rubio-Guerra).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2021.03.001>
0213-4853/

© 2021 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier
España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC
BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).