



Ciencias de la salud

Artículo Científico

Encefalitis del tallo cerebral de *Bickerstaff*

Bickerstaff brain stem encephalitis

Encefalite Bickerstaff tronco cerebral

Carlos A. Asan-Falcones ^I
dr.falconescarlos@hotmail.es

Herbeth E. Vera-Rodríguez ^{II}
herberth.vera.rodriguez@hotmail.com

Johnny X. Dávila-Flores ^{III}
dr.davila@live.com

Juan C. Burbano-Machuca ^{IV}
juancarlosburbano@hotmail.com

Recibido: 30 de enero de 2017 * **Corregido:** 20 de febrero de 2017 * **Aceptado:** 02 junio de 2017

- ^{I.} Magister en Gerencia Hospitalaria; Medico; Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor; Santa Elena, Ecuador.
- ^{II.} Medico; Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor; Santa Elena, Ecuador.
- ^{III.} Diplomado en Docencia Superior; Diploma Superior en Diseño Curricular por Competencias; Magister en Salud Pública; Diplomado en Docencia Superior; Obstetra, Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor; Santa Elena, Ecuador.
- ^{IV.} Obstetra, Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor; Santa Elena, Ecuador.

Resumen.

Se presenta un caso de encefalitis del tallo cerebral de Bickerstaff. Se trata de una niña de 12 años de edad, quien fue atendida en el Hospital básico León Becerra de la ciudad de Milagros, por presentar oftalmoplejía, ataxia y arreflexia, después de una infección de las vías respiratorias altas. La evolución de esta paciente fue satisfactoria. Se hace una revisión del caso y de los síndromes asociados a anticuerpos antigangliósidos. Se pone en evidencia la necesidad de implementar en nuestro país técnicas para determinar estos anticuerpos, hecho que ayudaría al diagnóstico y tratamiento de nuestros pacientes.

Palabras Clave: Encefalitis de Bickerstaff; gangliósidos; síndrome de Guillain-Barré; tallo cerebral.

Abstract.

This paper presents a case of Bickerstaff's brainstem encephalitis. The patient was a 12 years old girl, who was attended in the Erasmo Meoz, "Leon Becerra" Hospital located in the city of Milagros. The patient presented opthalmoplegia, ataxia and areflexia, after an upper respiratory tract infection. The progress of the patient was satisfactory.

A thorough review of the case and of the syndromes associated with antiganglioside antibodies was made. It is evident that it is necessary to apply here in our country improved techniques to identify these antibodies which would help to properly diagnosis and treat our patients in the future.

Keywords: Encephalitis; gangliosides; guillain-barré syndrome; brain stem.

Resumo.

Este artigo apresenta um caso de encefalite do tronco encefálico de Bickerstaff. O paciente era uma menina de 12 anos, que foi atendida no Erasmo Meoz, hospital "Leon Becerra" localizado na cidade de Milagros. O paciente apresentou oftalmoplegia, ataxia e areflexia, após uma infecção do tracto respiratório superior. O progresso do paciente foi satisfatório.

Foi feita uma revisão completa do caso e das síndromes associadas aos anticorpos antigangliósidos. É evidente que é necessário aplicar aqui em nosso país técnicas melhoradas para identificar esses anticorpos, o que ajudaria a diagnosticar adequadamente e tratar nossos pacientes no futuro.

Palavras chave: Encefalite de tronco de bickerstaff; gangliosídeos; síndrome de guillain-barré; tronco cerebral.

Introducción.

En 1951, Bickerstaff y Cloake informaron tres casos de una nueva entidad neurológica aguda caracterizada por “oftalmoplejía, ataxia y bajo nivel de conciencia” y plantearon que la lesión subyacente se encontraba en el tallo cerebral (1). En 1956, Fisher describió tres casos de “oftalmoplejía, ataxia y arreflexia” y señaló una relación con el síndrome de Guillain-Barré (SGB) apoyado en el hallazgo de disociación albumino- citológica en el LCR en uno de sus casos; uno de los pacientes de Bickerstaff presentaba este mismo hallazgo (1, 2). Desde entonces la nosología de estas dos entidades ha sido controvertida debido a su similitud clínica (3). En la década de los noventa, la confusión aumentó cuando investigadores japoneses describieron tanto en el síndrome de Fisher (SF) como en la encefalitis de Bickerstaff, una asociación con anticuerpos anti-gangliósidos GQ1b y postularon que ambas entidades eran variantes de una misma enfermedad autoinmune denominada síndrome anti GQ1b (4,5).

Estos hallazgos sugieren un mecanismo autoinmune común en la patogenia de las dos enfermedades. Recientemente, se publicó una serie japonesa de 62 casos de encefalitis del tallo cerebral de Bickerstaff (EB) con un subgrupo de 37 casos con SGB de tipo axonalsuperpuesto (6) que permite caracterizar a la EB como una entidad clínica independiente. Se presenta un caso típico de EB y se hace una revisión del tema.

Presentación del caso.

Una niña de 12 años, procedente del área rural de Naranjito (Norte de Milagros) ingresó el 10/11/13 al Servicio de Urgencias del Hospital León Becerra de la ciudad de Milagros, presentar un cuadro clínico de tres días de evolución consistente en vértigo, ataxia de la marcha, parálisis ocular,

Encefalitis del tallo cerebral de Bickerstaff

pérdida de la sensibilidad en la hemicara izquierda, cefalea y vómito. Refería una infección respiratoria alta reciente. En el examen físico de ingreso se encontró una paciente somnolienta, que entendía y obedecía órdenes, lenguaje fluente, oftalmoplejía bilateral (el ojo izquierdo se desplazaba únicamente en el plano vertical y ojo derecho permanecía desviado hacia fuera con respuestas pupilares normales). No se obtuvieron movimientos oculocefalógiros, hipoestesia en el territorio trigeminal izquierdo, paresia facial periférica izquierda, rigidez nuchal terminal, ataxia troncular, hipotonía muscular generalizada, hiporreflexia en los cuatro miembros (+/++++), cuadriparesia 3/5, signo de Babinski bilateral y retención vesical. Los exámenes paraclínicos de ingreso están registrados en la tabla 1 y solo llama la atención la leve pleocitosis linfocítica del LCR.

Cuadro hemático: Hemoglobina 11,6 g%,
Hematocrito 34,1%,
leucocitos 10.700, s
segmentados 68%,
linfocitos 29%,
monocitos 3%,
plaquetas 467.000
Parcial de orina: normal.
Glicemia 119 mg%,
BUN 6,0 mg/dL,
creatinina 1,26 mg/dL.
Electrolitos séricos: sodio 139 mmol/dL,
potasio 4,37 mmol/dL,
cloro 99,5 mmol/dL,
calcio 12,1 mg/dL.
Radiografía de tórax: normal
LCR: incoloro, transparente,
células 28, linfocitos 28
(100%), glucosa 61 mg%, proteínas 19,4 mg%. BK
negativo, Gram. Negativo, VDRL no reactivo, látex para
Cryptococcus reactivo.

Cuadro N° 1.- Exámenes de laboratorio de ingreso

La TAC simple de cráneo inicial y la contras-tada realizada al segundo día de hospitalización sólo mostraron como hallazgo anormal una asimetría del IV ventrículo (Figura 1A). Una tercera TAC de cráneo realizada el 15/11/13mostró como hallazgo patológico adicional una lesión hipodensa subcortical frontal izquierda (Figura 1B).

A las 48 horas del ingreso, la paciente fue trasladada a la unidad de cuidados intensivos en donde se la manejó con dexametasona intravenosa y medidas generales de soporte. No requirió apoyo ventilatorio. La resonancia magnética (RM) simple de cerebro y con gadolinio realizada el 18/11/13 mostró lesiones hipointensas en el T1 e hiperintensas en el T2 en el tallo cerebral y en la sustancia blanca subcortical frontal izquierda que no captaban el medio de contraste. La angiografía cerebral por TAC fue normal.

El cuadro clínico fue mejorando paulati-namente y el 22/11/13 fue egresada de la UCI. En la ciudad de Guayaquil, el 24/11/13 se le realizó un estudio de neuroconducciones sensoriales y motoras en los cuatro miembros, las cuales fueron normales, al igual que las respuestas tardías. No se obtuvo la respuesta facial directa izquierda y el reflejo de parpadeo mostró un defecto del asa eferente izquierda atribuible a la lesión intraaxial del nervio facial izquierdo.

El 30/11/13 se le dio salida por mejoría presentando únicamente la paresia facial periférica izquierda. El 15/12/13 asistió a control por consulta externa y no se le encontró déficit neurológico alguno. En febrero/15, se le realiza visita domiciliaria, se estableció que la paciente continuaba en buenas condiciones de salud y sin nuevo déficit neurológico. No se determinaron anticuerpos antigangliósidos.

Discusión.

La EB es una rara enfermedad neurológica, grave, postinfecciosa, casi siempre monofásica y con un pronóstico usualmente benigno (6).

En 2013, se reportaron la serie más grande de pacientes con EB registrada hasta ahora, la cual clarificó notablemente las características de este trastorno. Los investigadores describieron los hallazgos clínicos y de laboratorios de 62 casos de EB diagnosticados con el criterio estricto de oftalmoplejía externa relativamente simétrica y ataxia, progresivas en el curso de cuatro semanas, alteración de la conciencia, o hiperreflexia. La enfermedad se presentó en todas las edades con una mediana de 39 años y con predominio de los hombres (3:2). Otros hallazgos clínicos fueron la cuadriparesia flácida simétrica encontrada en el 60 por ciento de los pacientes que se consideró como un SGB superpuesto. El 92 por ciento de los casos afectados tenía el antecedente de una enfermedad infecciosa reciente. La alteración de la conciencia fue frecuente (74%) y el signo de Babinski estuvo presente en el 40 por ciento de los casos.

La diplejía facial se observó en el 45 por ciento y las anormalidades pupilares y la parálisis bulbar en el 34 por ciento. Los reflejos miotáticos estuvieron disminuidos o ausentes en el 58 por ciento, normales en el 8 por ciento y aumentados en 34 por ciento. Los anticuerpos Ig G anti-GQ1b séricos fueron positivos en el 66 por ciento y la RM mostró en el 30 por ciento lesiones hiperintensas en la fosa posterior, la sustancia blanca cerebral, o el tálamo. La autopsia de uno de los pacientes con EB demostró infiltración linfocítica perivascular con edema y nódulos gliales en el tallo cerebral. Casi todos los pacientes tuvieron un curso monofásico remitente y se obtuvo completa remisión de los síntomas en la mayoría de los pacientes. Los pacientes recibieron como tratamiento diferentes formas de inmunoterapia; sin embargo, en una entidad con tendencia natural hacia la

mejoría es difícil establecer el efecto de dichos tratamientos. Nuestro caso cumple con los criterios clínicos para EB y adicionalmente presenta las lesiones hiperintensas en el T2 de la RM localizadas en el tallo cerebral y en la sustancia blanca subcortical.

El diagnóstico diferencial de la EB es amplio e incluye: enfermedad vascular del tallo cerebral, encefalopatía de Wernicke, botulismo, miastenia grave, tumor del tallo cerebral, apoplejía hipofisiaria aguda, encefalomiелitis aguda diseminada, esclerosis múltiple, enfermedad de Behçet, vasculitis y linfoma (6). Debido a que el espectro clínico de la EB se puede superponer con el SF y el SGB conoftalmoplejía, la presencia de anticuerpos anti-GQ1b y una RM de cerebro anormal pueden ayudar a confirmar el diagnóstico. No obstante, la ausencia de los anticuerpos anti-GQ1b y una RM de cerebro normal no lo excluyen, éste se sigue basando en el criterio clínico y en la exclusión de otras etiologías (7). Vale la pena anotar que los anticuerpos antigangliósidos no se determinan en nuestro medio. Existen pocos reportes de RM en EB en donde usualmente se muestran lesiones hiperintensas asimétricas en las imágenes ponderadas en T2 del puente y el mesencéfalo superior y, ocasionalmente, migración caudal de las anomalías en la señal (8).

En los pacientes con SF, la RM contrastada muestra realce de los pares craneanos III, IV y VI, sin embargo, en algunos casos puede haber anomalías en el tallo cerebral en las imágenes de RM. Se ha postulado que los anticuerpos generados contra los microorganismos patógenos durante la fase aguda pueden tener una reacción cruzada con los gangliósidos presentes en las estructuras nerviosas, por mecanismos de mimetismo molecular, sobre una base genética predisponente.

Esto último explicaría la mayor incidencia de la entidad en grupos poblacionales de Asia Oriental, comparada con las encontradas en América y Europa. En la EB se han reportado como antecedente de infección herpes simple, citomegalo virus, virus de Epstein-Barr, virus de la varicela-

zoster, virus del sarampión, *Salmonella typhi*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Campylobacter jejuni* y *Staphylococcus aureus* (9).

Está ampliamente aceptado que el autoanti-cuerpo IgG anti-GQ1b es probablemente el mediador patogénico primario del SF, la EB, el SGB con oftalmoplejía y la oftalmoparesia aguda sin ataxia (3). Usando métodos de inmunohisto-química, Chiba et al (11) demostraron la singular distribución del epítipo GQ1b en las regiones paranodales de los nervios motores oculares humanos, lo cual sugiere una estrecha relación entre anticuerpos anti-GQ1b y oftalmoplejía. También, se han determinado anticuerpos anti-GQ1b en los ganglios de las raíces dorsales (12), lo que pudiera explicar la arreflexia y la ataxia en el SF. Un estudio más reciente ha sugerido que los anticuerpos anti-GQ1b tienen un rol patogénico adicional en las uniones neuromusculares (14).

La diversidad clínica de los síndromes con anticuerpos anti-GQ1b indica una importante heterogenicidad de factores biológicos desconocidos que confunden la expresión de la enfermedad. (12, 14-15).

Los glucoesfingolípidos son compuestos de una ceramida (esfingosina N-acilada) unida a uno o más azúcares (hexosas). La ceramida hidrofóbica está inmersa en la membrana lipídica y cuando la estructura de carbohidrato hidrofílico es expuesta extracelularmente, como es el caso de la membrana plasmática, es capaz de actuar como un blanco para un autoanticuerpo. Todos los anticuerpos asociados a neuropatía atacan esta estructura de carbohidrato en vez del núcleo de ceramida. El término gangliósido se refiere a una gran familia de glucoesfingolípidos que contienen ácido siálico unido a un núcleo de oligosacárido, sintetizado a través de la adición de monosacáridos en un proceso paso a paso por medio de glucosil transferasas y sialiltransferasas.

Encefalitis del tallo cerebral de Bickerstaff

El pronóstico de las enfermedades usualmente bueno y a los seis meses el 66 por ciento está en completa remisión. En los pacientes sin debilidad en los miembros se observaron secuelas motoras o sensitivas en 14 por ciento y diplopía o ataxia en 9 por ciento. Hubo tres defunciones (5%) debidas a complicaciones dela enfermedad (6). A pesar de los avances hechos en la última década en el conocimiento de los síndromes asociados a anticuerpos antigangliósidos y del establecimiento del mimetismo molecular como nuevo paradigma de determinante patogénico en estas entidades (19), la EB continua siendo motivo de controversia y de intensa investigación.

Todo lo anterior, pone en evidencia la necesidad de implementar en nuestro país técnicas para la determinación de los anticuerpos antigangliósidos, hecho que ayudaría en el diagnóstico y manejo de nuestros pacientes.

Agradecimientos.

Al Dr. Herbeth Vera por su colaboración en la obtención de las referencias.

Bibliografía.

1. Pérez JC, Mateus SA, Mosquera JM. Encefalitis de Bickerstaff, síndrome o espectro de Fisher Bickerstaff, reporte de dos casos. Univ Méd. 2011, 52:315-324
2. Bickerstaff ER, Cloake PCP. Mesencephalitis and rhombencephalitis. Br Med J 1951; 2:77-81.2. Fisher MC. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). N Eng J Med 1956; 255:57-65.
3. Guerra C, Uribe C, Guerra A, Hernández O. Encefalitis de Bickerstaff: informe de caso y revisión de la literatura. Biomédica 2013; 33:513
4. Domínguez R, Olán R, Gutiérrez JL, Mena R, Reyes A. Encefalomiелitis diseminada aguda postinfecciosa y posvacunal: casos clínicos y revisión de la literatura. RevMexNeurocl. 2013; 14:89-93.
5. Pizano Martínez E, Navarro Antonio. Infarto agudo del cerebelo en adulto joven: Informe de dos casos. MedIntMex 2007; 23(6):555-60

Encefalitis del tallo cerebral de Bickerstaff

6. Alonso-Navarro H, Burguera Hernández JA, MR LuquinPiudo MR, Jiménez-Jiménez FJ. Síndromes atáxicos. Ataxias heredo degenerativas y adquiridas. *Medicine* 2007; 09:4764-75.
7. Odaka M, Yuki N, Yamada M, Koga M, Takemi T, Hirata K, Kuwabara S. Bickerstaff's brainstemencephalitis: clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain-Barré syndrome. *Brain* 2003;126:2279-90.
8. Odaka M, Auki N, Hirata K. Anti-GQ1b IgG antibody syndrome: clinical and immunological range. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 2001; 70:50-5. Kenneth LT.
9. Herpes Simplex Encephalitis. 55 th Annual Meeting ActaNeurolColomb • Vol. 20 No. 2 Junio 2004 Meeting American Academy of Neurology. May 2003.
10. Guía clínica para el uso de inmunoglobulinas Con la colaboración de ISBN: 13 978-84-695-6647-3 Depósito Legal: B. 33.594-2012 Soporte y edición: Letramédica, SCP Dr. Pablo Stajnsznajder Dr. Adolfo Cassan Pau Claris, 105 08009 Barcelona 19515psh@comb.cat
11. Miller C. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). *N Engl J Med* 1956;255:57-65
12. Enzmann DR, Ranson B, Norman D, Talberth E. CT of herpes simplex encephalitis. *Radiology* 1978; 129:419-425.