

Encefalitis del tallo cerebral de Bickerstaff

Brain stem encephalitis of Bickerstaff

Jairo Lizarazo, Fernando Jiménez

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 Universitario Erasmo Meoz de la ciudad de Cúcuta, 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.

(Lizarazo J, Jiménez F. Encefalitis del tallo cerebral de Bickerstaff. *Acta Neurol Colomb* 2006;22:304-309).

SUMMARY

This paper presents a case of Bickerstaff's brainstem encephalitis. It was a 12 years old girl, who was attended in the Erasmo Meoz, University Hospital at the city of Cucuta. The patient presented ophthalmoplegia, ataxia and areflexia, after an upper respiratory tract infection. The evolution of the patient was satisfactory.

A revision of the case and of the syndromes associated with antiganglioside antibodies was made. It is evident that it is necessary to apply in our country techniques to determine these antibodies, fact which would help to diagnosis and treatment our patients.

KEY WORDS. Encephalitis, gangliosides, Guillain-Barré syndrome, brain Stem.

(Lizarazo J, Jiménez F. Brain stem encephalitis of Bickerstaff . *Acta Neurol Colomb* 2006;22:304-309).

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 albúmino-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 axonal superpuesto (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 Hacarí (Norte de Santander) ingresó el 10/11/03 al Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Erasmo

Recibido: 02/03/06. Revisado: 7/06/06. Aceptado: 28/06/06.

Jairo Lizarazo, Médico Neurólogo, Hospital Universitario Erasmo Meoz de Cúcuta. Fernando Jiménez, Médico Interno, Universidad Nacional de Colombia. Hospital Universitario Erasmo Meoz de Cúcuta, Colombia

Correspondencia: Jairo Lizarazo Dirección: Calle 13 N° 1E-44 consultorio 404B Cúcuta, Colombia Teléfonos 5722635 - 5722652 Fax: 5835161 E-mail: jflizar1@telecom.com.co

Meoz de Cúcuta por presentar un cuadro clínico de tres días de evolución consistente en vértigo, ataxia de la marcha, parálisis ocular, 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 (+/++++), cuadríparesia 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.

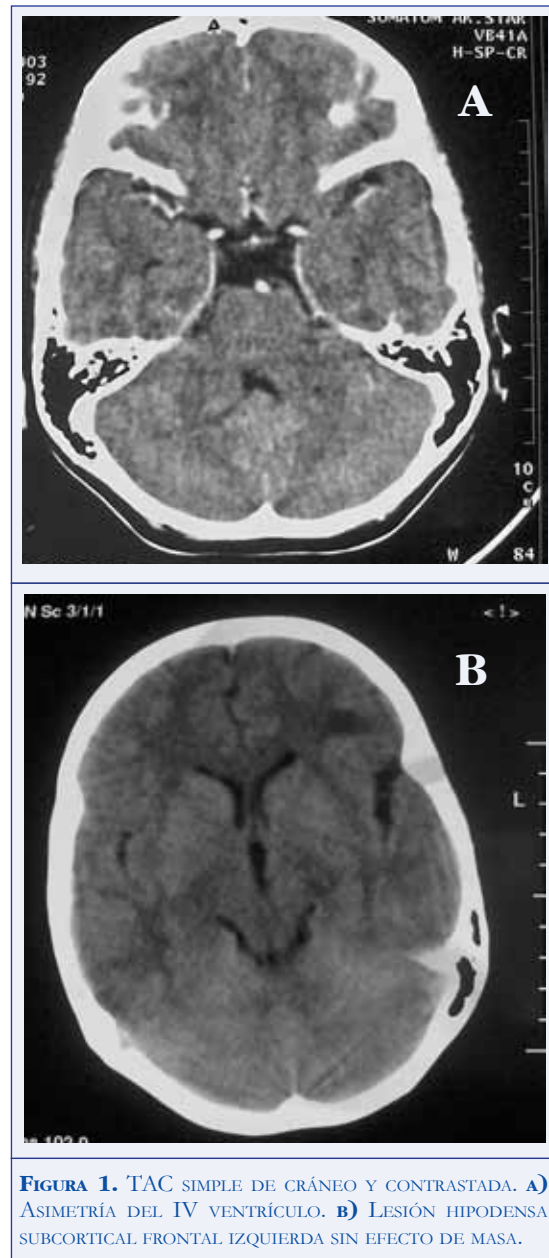
La TAC simple de cráneo inicial y la contrastada realizada al segundo día de hospitalización sólo mostraron como hallazgo anormal una asimetría del IV ventrículo (Figura 1A). Una tercera TAC de cráneo realizada el 13/11/03 mostró como hallazgo patológico adicional una lesión hipodensa subcortical frontal izquierda (Figura 1B).

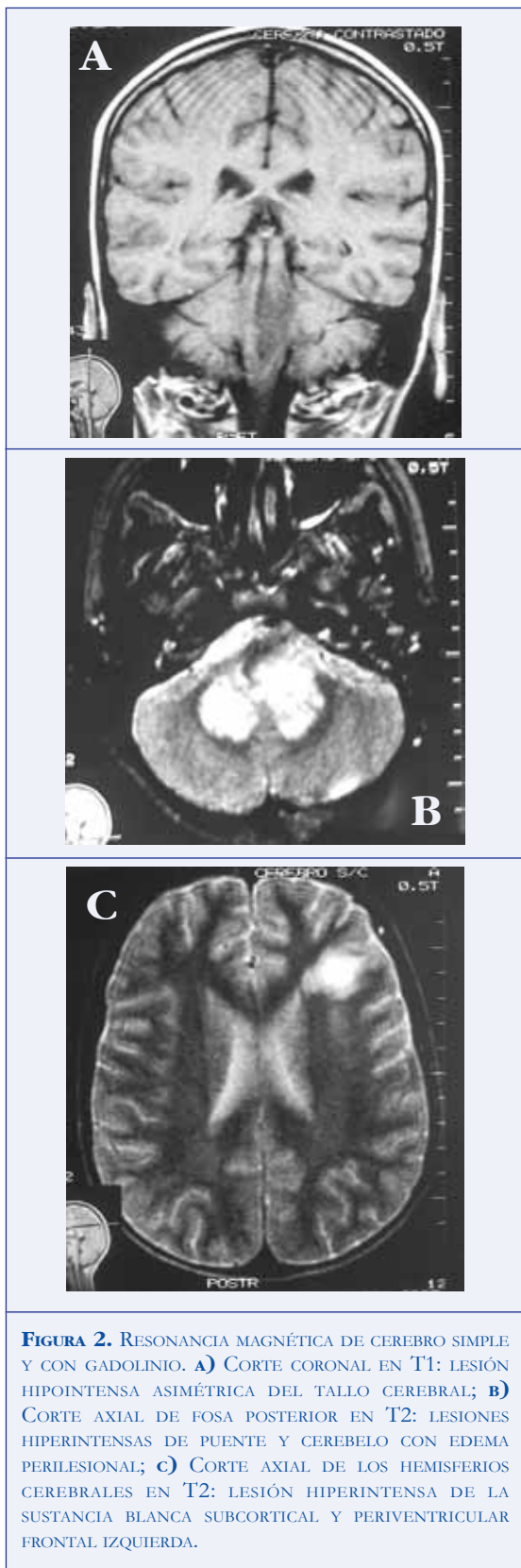
A las 48 horas del ingreso, la paciente fue trasladada a la unidad de cuidados intensivos en donde se la manejó con dexametasona intravenosa y medidas generales de soporte. No requirió apoyo ventilatorio. La resonancia magnética (RM)

simple de cerebro y con gadolinio realizada el 14/11/03 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 (Figura 2). La angiografía cerebral por TAC fue normal.

TABLA 1. EXÁMENES PARACLÍNICOS DE INGRESO.

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





El cuadro clínico fue mejorando paulatinamente y el 19/11/03 fue egresada de la UCI. El 24/11/03 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 29/11/03 se le dio salida por mejoría presentando únicamente la paresia facial periférica izquierda. El 11/12/03 asistió a control por consulta externa y no se le encontró déficit neurológico alguno. En febrero/06, por vía telefónica, 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 2003, Odaka *et al* (6) reportaron la serie mas 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 anomalías 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 IgG 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. La pleocitosis registrada en el LCR de nuestra paciente fue informada en el 37 por ciento de la serie japonesa (6); sin embargo, la disociación albúmino-citológica fue mas frecuente en dicho estudio y se vio aumento de las proteínas en el 59 por ciento de los casos durante las cuatro primeras semanas de evolución de la enfermedad. En la serie descrita el EEG fue lento en el 73 por ciento de los casos, lo que coincide con la alteración de la conciencia observada en casi el mismo porcentaje. Los pacientes con paresia muscular de los miembros presentaron en su mayoría en el estudio neurofisiológico un patrón compatible con una polineuropatía periférica motora de tipo axonal (6).

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 hipofisaria aguda, encefalomielitis 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 con oftalmoplejía, 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 un caso, las imágenes post-contraste en T1 mostraron, adicionalmente, un realce en parches de la lesión del tallo cerebral. Las imágenes ponderadas por difusión (DWI por sus iniciales en inglés de *Diffusion Weighted Imaging*) han demostrado que las señales hiperintensas en el T2 están asociadas con valores altos del coeficiente de difusión aparente (ADC por sus iniciales en inglés de *Apparent Diffusion Coefficient*) lo que indica un edema vasógeno, más que citotóxico (7). Esto puede explicar el usualmente buen pronóstico de la EB. El diagnóstico diferencial de las lesiones mesencefálicas rostrales en la RM incluye la encefalitis causada por arbovirus o por *Listeria monocytogenes*, encefalopatía de Wernicke y mitocondriopatías. Sin embargo, todas estas enfermedades se pueden excluir basándose en la clínica y en los hallazgos del LCR. Las imágenes de la RM de edema vasógeno descendente del tallo cerebral se correlacionan muy bien con las manifestaciones clínicas de la EB (7). Los estudios de seguimiento de RM han demostrado que las lesiones desaparecen completamente (9).

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 (7).

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 (10).

En la EB se han reportado como antecedente de infección herpes simple, citomegalovirus, 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 autoanticuerpo 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 inmunohistoquímica, Chiba *et al* (11) demostraron la singular distribución del epítotope 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 heterogeneidad 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 glucosiltransferasas y sialiltransferasas. Los gangliósidos están presentes en todo el cuerpo pero se presentan en muy altas concentraciones en el sistema nervioso (16).

La nomenclatura para los gangliósidos propuesta por Svennerholm es la más aceptada y se usa de la siguiente manera: la G se refiere al grupo gangliósido y los subgrupos M, D, T y Q indican que la molécula contiene un mono-, di-, tri- o tetra-ácido siálico, respectivamente. El componente numérico se refiere a la secuencia de carbohidratos a la que está unida la ceramida (16).

La EB también se ha asociado con anticuerpos IgM anti-GM1b y anti-GalNAc-GD1a después de enteritis por *C. jejuni* (17).

Las modalidades terapéuticas propuestas para la EB son anecdóticas y están dirigidas a corregir el trastorno autoinmune; se ha utilizado: globulina humana intravenosa (18), inmunoadsorción con columnas conjugadas de triptófano, plasmaféresis, esteroides y diversas combinaciones de los anteriores (6). En algunos casos no se ha hecho tratamiento específico. En la serie de Odaka *et al* (6) 16 por ciento de los pacientes requirió ventilación asistida. El pronóstico de la enfermedad es 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 de la 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 continúa 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

A Elizabeth Castañeda por su colaboración en la obtención de las referencias.

REFERENCIAS

1. 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. Odaka M, Auki N, Hirata K. Anti-GQ1b IgG antibody syndrome: clinical and immunological range. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70:50-5.
4. Chiba A, Kusonoki S, Shimizu T, Kanazawa I. Serum IgG antibody to ganglioside GQ1b is a possible marker of Miller-Fisher syndrome. *Ann Neurol*

1992;31:677-9.

5. Yuki N, Sato S, Tsuji S, Hozumi I, Miyatake T. An immunologic abnormality common to Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher's syndrome. *J Neurol Sci* 1993; 118:63-7.

6. Odaka M, Yuki N, Yamada M, Koga M, Takemi T, Hirata K, Kuwabara S. Bickerstaff's brainstem encephalitis: clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain-Barré syndrome. *Brain* 2003; 126:2279-90.

7. Weidauer S, Ziemann U, Thomalske C, Gaa J, Lanfermann J, Zanella FE. Vasogenic edema in Bickerstaff's brainstem encephalitis. A serial MRI study. *Neurology* 2003; 61:836-8.

8. García-García J, Calleja S, Fernández JM, Lahoz CH. Romboencefalitis de Bickerstaff. *Neurología* 2005; 20:366-9.

9. Lee JY, Park KC, Lee IH, Park CI, Lee MS, Lee SS. Bickerstaff's brain stem encephalitis after a motor vehicle crash. *J Trauma* 2004; 56:179-81.

10. Overell JR and Willison HJ. Recent developments in Miller Fisher syndrome and related disorders. *Curr Opin Neurol* 2005; 18:562-6.

11. Chiba A, Kusunoki S, Obata H, Machinami R, Kanazawa I. Ganglioside composition of the human cranial nerves with especial reference to pathophysiology of Miller Fisher syndrome. *Brain Res* 1997; 745:32-6.

12. Paparounas K. Anti-GQ1b ganglioside antibody in peripheral nervous system disorders. Pathophysiological role and clinical relevance. *Arch Neurol* 2004;61:1013-6.

13. Jacobs BC, O'Hanlon GM, Bullens RWM, Veitch J, Plomp JJ, Willison HJ. Immunoglobulins inhibit pathophysiological effects of anti-GQ1b-positive sera at motor nerve terminals through inhibition of antibody binding. *Brain* 2003, 126, 2220-34.

14. Winer JB. Bickerstaff's encephalitis and the Miller Fisher syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71:433-5.

15. Kuntzer T, Antoine JC, Steck AJ. Clinical features and pathophysiological basis of neuropathies (ganglionopathies). *Muscle Nerve* 2004; 30:255-68.

16. Willison HJ, Yuki N. Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 2002, 125, 2591-2625.

17. Matsuo M, Odaka M, Koga M, Tsuchiya K, Hamasaki Y, Yuki N. Bickerstaff's brainstem encephalitis associated with IgM antibodies to GM1b and GalNAc-GD1a. *J Neurol Sci* 2004; 225-8.

18. Fox JR, Kasner SE, Galetta SL, Chalela JA. Treatment of Bickerstaff's brainstem encephalitis with immune globulin. *J Neurol Sci* 2000; 178:88-90.

19. Koga M, Takahashi M, Masuda M, Hirata K, Yuki N. Campylobacter gene polymorphism as a determinant of clinical features of Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2006; 65:1376-81.