

## Complicaciones Pos COVID - 19: Encefalomiелitis Diseminada Aguda. A Propósito de un caso.

*Eglis María Pastrano Acosta, Victoria Basanta López, Elizabeth Hernández Maurice*

Recibido: 17 de Marzo de 2022

Aceptado: 13 de abril de 2022

### Resumen

*La encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM, por sus siglas en inglés), también conocida como encefalomiелitis posinfecciosa, es una enfermedad desmielinizante autoinmune del sistema nervioso central poco común y su incidencia actualmente es poco precisa. Comúnmente provocada por infecciones virales entre los cuales destacan rubéola, parotiditis, varicela, sarampión, viruela, virus de Epstein-Barr, Virus del Herpes Simple, Virus del Herpes Humano-6, Influenza, VIH y Mycoplasma pneumoniae y la COVID-19 (SARS-CoV-2). Se presenta el caso de una mujer de 57 años de edad, con infección por el virus de SARS-CoV2, quien dos semanas después inicia clínica neurológica con disminución del estado de consciencia y disminución de la fuerza muscular global. En la RMN se mostraron placas que realzan con el uso de contraste localizadas en la sustancia blanca periventricular y corona radiada de ambos hemisferios cerebrales. En el estudio de LCR destaca hiperproteínoorraquia, con bandas oligoclonales, anticuerpos anti aquaporina 4 y anti MOG negativos, por lo que se concluyó en diagnóstico de ADEM, iniciándose tratamiento con antivirales y glucocorticoides a altas dosis con resolución de la clínica.*

**Palabras Clave:** COVID-19; SARS-CoV-2; enfermedad desmielinizante

### Complicaciones of SARS- Covid-19: Acute disseminated encephalitis

*Eglis María Pastrano Acosta, Victoria Basanta López, Elizabeth Hernández Maurice*

### Abstract

*Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM), also known as postinfectious encephalomyelitis, is a rare autoimmune demyelinating disease and its incidence is currently imprecise. Commonly caused by viral infections, including rubella, mumps, chickenpox, measles, smallpox, Epstein-Barr virus, herpes simplex virus, human herpes virus-6, influenza, HIV and Mycoplasma pneumoniae and COVID-19 (SARS-CoV-2) The onset of encephalopathy occurs between a few days and 2 months after infection, with multifocal neurological deficits (motor in a sensory, and brainstem involvement) that occurs acutely, as well as encephalopathy, which sometimes it is often rapidly progressive, other signs and symptoms include headache, meningismus, ataxia, aphasia, optic neuritis (sometimes bilateral), nystagmus, movement disorders, urinary retention, seizures, and increased intracranial pressure. We present the case of a 57-year-old, female patient. with SARS-CoV2 virus infection, who two weeks later presented decreased consciousness, decreased overall muscle strength; on MRI, contrast-enhancing plaques located in the periventricular white matter and corona radiata of both cerebral hemispheres were seen. The CSF showed elevated levels of proteins, oligoclonal bands, negative anti-aquaporin and antiMOG antibodies. She received high doses of antivirals and glucocorticoids, with resolution of her symptoms.*

---

\* Residente del 2do año de Medicina Interna HUC/UCV  
\* Residente del tercer años de Medicina Interna HUC/UCV  
\* Especialista en medicina Interna . Coordinadora del postgrado medicina Interna HUC/UCV,

**Key Words:** *SARS-CoV2; Demyelinating disease;*

### **Introducción**

La encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM, por sus siglas en inglés), también conocida como encefalomiелitis posinfecciosa, es una enfermedad desmielinizante autoinmune del sistema nervioso central, es poco común y su incidencia relacionada con la COVID-19 actualmente es poco precisa; así mismo se ha asociado con infecciones virales previas en un 50-75% de los casos,<sup>1,2</sup> y en pocos casos se ha asociado con la inmunización. Se ha evidenciado que la prevalencia en la ADEM tradicional es en la niñez, sin embargo, en la actualidad, se destacan casos en adultos entre los 18 a los 82 años, siendo más frecuente después de los 50 años.<sup>3</sup> Es comúnmente provocada por infecciones virales entre las cuales destacan rubéola, parotiditis, varicela, sarampión, viruela, virus de Epstein-Barr, virus del herpes simple, virus del herpes humano-6, influenza, VIH y *Mycoplasma pneumoniae* y la COVID-19 (SARS-CoV-2).<sup>4,5</sup> Tradicionalmente, el inicio de la encefalopatía ocurre entre pocos días hasta los 2 meses de la infección, con déficits neurológicos multifocales que ocurren de manera aguda, así también encefalopatía, que a menudo es rápidamente progresivo, otros signos y síntomas incluyen cefalea, malestar general, meningismo, ataxia, afasia, neuritis óptica (a veces bilateral), nistagmo, trastornos del movimiento, retención urinaria, convulsiones y aumento de la presión intracraneal.<sup>6</sup> La piedra angular para su tratamiento son los esteroides a altas dosis, con disminución gradual y algunos adultos con ADEM presentan fiebre, signos meníngeos, encefalopatía aguda y evidencia de inflamación en la sérico y el líquido cefalorraquídeo.<sup>7</sup>

En una revisión sistemática y metaanálisis publicados en noviembre del 2021, que reunió 46 pacientes, adultos y niños, con ADEM y leucoencefalopatía hemorrágica aguda desarrollada después de la infección por COVID-19, 31 de ellos tenía ADEM, el inicio de los síntomas varió de 15 a 30 días, los signos y síntomas predominantes fueron aquellos sugestivos de encefalopatía, seguido de déficits motores focales.<sup>3</sup>

Los mecanismos fisiopatológicos de la ADEM no están completamente descritos hasta ahora, impresiona ser un desorden autoinmune en donde debe estar presente un estímulo ambiental en un individuo genéticamente susceptible, en donde se forman autoantígenos de la mielina como la proteína básica de la mielina, proteínas proteolipídicas, y proteínas de la mielina del oligodendrocito en algunas oportunidades, que comparten antígenos con el patógeno infectante, por lo que ocurre una respuesta con antígenos antivirales o una respuesta de la inmunidad celular cruzada en donde va a ser atacada la mielina del sistema nervioso.<sup>4</sup>

### **Presentación del caso**

Se trata de paciente femenino de 57 años de edad, quien inicia con odinofagia, tos seca, rino-rrea hialina anterior escasa y astenia, por lo que a los 4 días de inicio de síntomas le realizan PCR-RT para SARS-CoV-2 resultando positiva, e inician tratamiento domiciliario con múltiples fármacos incluyendo esteroides, Remdesivir y antibióticos. Quince días después presenta disnea en reposo, iniciando oxigenoterapia en domicilio, con mejoría parcial de síntomas descritos; posteriormente fiebre de 40°C y movimientos tónico clónicos generalizados, con retroversión ocular, sin relajación de esfínteres, menor a 1 minuto de duración, con estado postictal, episodio que se repite en 5 oportunidades sin recuperación del estado de consciencia por lo que es trasladada a centro de salud aún en estatus convulsivo, iniciando tratamiento con fenitoína VEV, fenobarbital y ácido valproico, sin mejoría, por lo que instauran infusión de Midazolam, con cese de las mismas.

Al ingreso la paciente se encontraba con signos vitales estables, y al examen neurológico se encontraba somnolienta con alternancia a la vigilia, orientada en persona, desorientada en tiempo y espacio, bradilálica, no coherente, Nervios craneales estaban indemnes, había eutono y la fuerza muscular 3/4 global proximal y distal, ROT:++/++++ bicipital, tricipital, rotuliano y aquileano bilateral. Reflejo cutáneo-plantar presente bilateral. Sin signos de irritación meníngea.

Se realizaron laboratorios al ingreso en los

## COMPLICACIONES POS COVID - 19: ENCEFALOMIELITIS DISEMINADA AGUDA. A PROPÓSITO DE UN CASO

cuales se reportaron cifras de hemoglobina de 10,4 con VCM 89, HCM 29,3 y CHCM 33, plaquetas 151000, GB 5.000 neutrófilos en 91% y linfocitos 6%, urea en 38.7 y creatinina 1,2, LDH en 540, sodio 145, potasio 3,09, PCR 121. En el LCR se evidenciaron 4 células, a predominio de linfocitos 88%, hematíes 13,6, glucosa 90, cloro 702, pandy y nonne positivo, tomando muestra para otras pruebas como bandas oligoclonales, anticuerpos antiaquaporina 4, anti MOG, Takata Ara, tinta china, Ziehl Neelsen, Criptolates, VDRL en LCR, y multiplex viral. Bajo la presunción diagnóstica de ADEM se inicia tratamiento con pulsos de metilprednisolona a 500 mg VEV OD por 5 días, aciclovir 1 gramo cada 8 horas por 21 días.

En la RM con contraste se evidenciaron: Imágenes hiperintensas en T2 y FLAIR localizadas en la sustancia blanca periventricular y corona radiada de ambos hemisferios cerebrales, asimétricas, bilaterales (Figura 1).

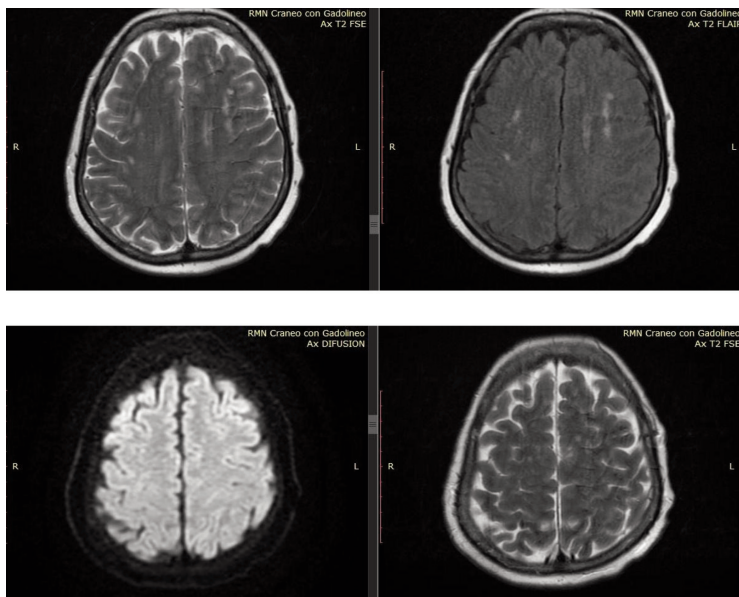
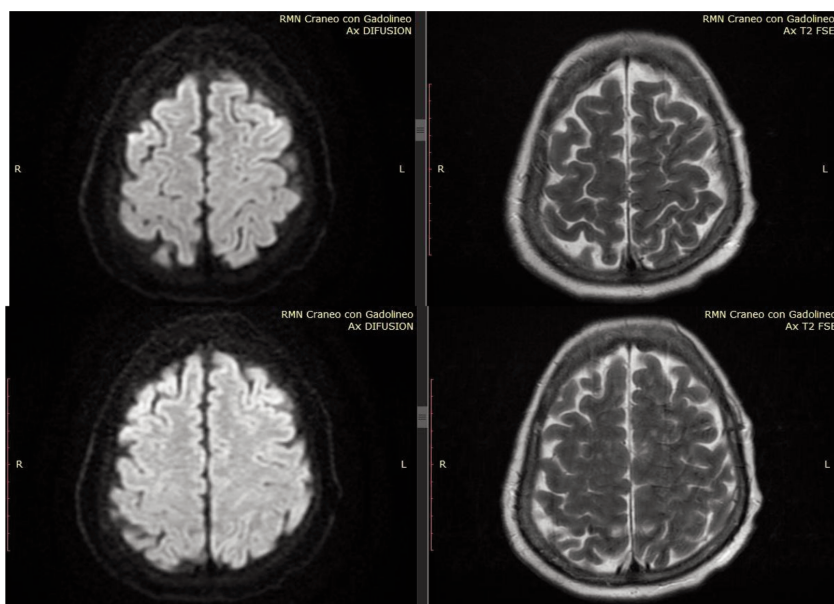


Figura 1. Imágenes hiperintensas en T2 y FLAIR localizadas en la sustancia blanca periventricular y corona radiada de ambos hemisferios cerebrales, asimétricas, bilaterales.



### Discusión

La encefalomyelitis diseminada aguda (ADEM) es una enfermedad desmielinizante, autoinmune del sistema nervioso central de progresión rápida, que se caracteriza por desarrollarse posterior a la vacunación o a un proceso infeccioso. Generalmente se desarrolla en edades pediátricas, aunque puede verse en cualquier grupo etario. Sin embargo, esta distribución es diferente en los casos precedidos por infección por SARS-COV-2 ya que se encuentra un predominio de casos adultos, lo que puede deberse al hecho de que los niños son generalmente menos propensos a la COVID-19.<sup>9</sup>

Existe un neurotropismo del coronavirus que se manifiesta en cefalea, náuseas, episodios eméticos, mialgia, mareos, hipogeusia, disgeusia, hiposmia, anosmia, y alteración de la conciencia. Aunque aún no se ha establecido el mecanismo exacto por el cual el SARS-CoV-2 penetra en el sistema nervioso central, puede explicarse por propagación hematológica, con la cual una vez en la



circulación cerebral, donde el flujo es más lento, es propicio para que lesione el endotelio capilar y obtenga acceso al cerebro, otras teorías son diseminación a través de la lámina cribiforme y el bulbo olfatorio.<sup>10</sup> El SARS-CoV-2 utiliza receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en las células huésped para su internalización, la ACE2 está codificada en astrocitos, oligodendrocitos y neuronas. ACE2 se ha descubierto en la sustancia negra, los ventrículos, el giro temporal medio, la corteza cingulada posterior y el bulbo olfatorio.<sup>10</sup> La patogénesis propuesta para esta complicación se basa en que los autoantígenos de mielina como la proteína básica de mielina, la proteína proteolípídica y la proteína de oligodendrocitos de mielina comparten determinantes antigénicos con los de un patógeno infeccioso.

Dentro de las complicaciones neurológicas e la COVID-19 se destacan, Guillain-Barré, esclerosis múltiple, polineuropatía, enfermedad cerebrovascular y ADEM, No se ha establecido la frecuencia de esta última, pero existen reportes de casos en uno de los cuales se estudiaron 43 pacientes con manifestaciones neurológicas, 12 de ellos presentaron síndromes inflamatorios del SNC (para/post-infecciosos), estos pacientes tenían una media de edad de 53 años, con un intervalo que iba desde los 27 a los 66 años; los días de aparición desde la clínica respiratoria a la neurológica fue 9 días, y reporta un rango de 6 a 27 días. Dentro de este grupo de personas 9 ellos fueron diagnosticados con ADEM.<sup>11</sup>

La clínica del ADEM se caracteriza por encefalopatía y afectación multifocal. En el caso que se presenta, se confirma el diagnóstico de enfermedad por virus SARS-CoV-2 por RT PCR, y al cabo de 3 semanas se asocian crisis sintomáticas agudas focales y generalizadas, al conseguir yugular las mismas se evidencia afectación importante de las funciones cerebrales superiores dadas por alteración de estado de consciencia caracterizado por estupor que alterna con somnolencia, y más tarde se pudo evidenciar desorientación temporoespacial y lenguaje incoherente, además de disminución de la fuerza muscular. Por otra parte, el hecho de que el ADEM se presente inicialmente como un síndro-

me convulsivo no es los más frecuente, las crisis se ven en esta enfermedad tan solo en un 17%.<sup>12</sup>

La imagenología no tiene cambios patognomónicos, si bien en tomografía computarizada no se aprecian cambios, en la resonancia magnética presenta lesiones características de afectación desmielinizante; las mismas son múltiples a predominio de sustancia blanca, subcortical y profunda periventricular, bilaterales asimétricas, de bordes difusos, > de 1 cm, se muestran hiperintensas en las secuencias T2 Y FLAIR, y restringen en difusión.

El diagnóstico diferencial se debe realizar especialmente con esclerosis múltiple, ya que ser del sexo femenino y estar en la quinta década de la vida, ubica esta paciente en grupo etario predominante de esta enfermedad desmielinizante. En la Esclerosis múltiple, no suele haber encefalopatía, y su curso es recurrente-intermitente, mientras que el ADEM se caracteriza más bien por ser monofásico. También es importante destacar que la primera manifestación de la esclerosis múltiple puede ser una encefalomielitis diseminada aguda, así un 35% de los casos de ADEM resultan en esclerosis múltiple generalmente dentro de los 38 meses posteriores.<sup>13</sup>

A nivel paraclínico en el LCR no existe un hallazgo definitorio para ADEM, el mismo puede estar normal o presentar ligera proteinorraquia o leve pleocitosis. El LCR de la paciente muestra estas discretas anormalidades. La ausencia de bandas oligoclonales, de anticuerpos anti MOG, y de antiacuaporina 4 descartan, por ahora, otra patología desmielinizante.

Tomando el antecedente de COVID-19, la clínica de encefalopatía y afectación multifocal, así como ausencia de hallazgo característicos de otra patología en estudios como el LCR normal, además de imágenes en resonancia magnética propias de proceso desmielinizante, con ausencia de bandas oligoclonales, de anticuerpos anti MOG, y de antiacuaporina 4, se realiza el diagnóstico ADEM como complicación neurológica de la COVID-19. Finalmente, la mejoría con el pulso de esteroides indica solidez del diagnóstico.

---

## COMPLICACIONES POS COVID - 19: ENCEFALOMIELITIS DISEMINADA AGUDA. A PROPÓSITO DE UN CASO

### Conclusiones

Existen múltiples complicaciones neurológicas posteriores a la infección por SARS COV 2, entre las que se describen enfermedades inflamatorias desmielinizantes como la encefalomiелitis diseminada aguda. El neurotropismo, puede explicarse por la presencia de enzima convertidora de angiotensina 2 en el sistema nervioso central, la cual sirve de anclaje para este coronavirus.

La clínica de la ADEM se caracteriza por afectación de funciones mentales superiores, y focalizaciones múltiples que de instauran de forma rápida, entre las manifestaciones menos frecuentes se encuentran las crisis sintomáticas, no se descarta que posterior a COVID-19 la clínica tenga tendencia a presentarse como síndrome convulsivo agudo, siendo este posible enfoque para futuras investigaciones.

El diagnóstico de esta entidad patológica se logra mediante la exclusión de otras enfermedades, y las características imagenológicas que se definen como lesiones múltiples a predominio de sustancia blanca, subcortical y profunda periventricular, bilaterales asimétricas, de bordes difusos, > de 1 cm, hiperintensas en las secuencias T2 Y FLAIR. El uso de corticosteroides parece tener excelente respuesta en la ADEM posterior a la COVID-19.

### Referencias

1. Ketelslegers I., et al. Disease course and outcome of acute disseminated encephalomyelitis is more severe in adults than in children. *Mult Scler* 2011; 17:441.
2. López-Chiriboga A., Majed M., Fryer J. Association of MOG-IgG Serostatus With Relapse After Acute Disseminated Encephalomyelitis and Proposed Diagnostic Criteria for MOG-IgG-Associated Disorders. *JAMA Neurol* 2018; 75:1355.
3. Manzano G., McEntire C., Lage M., Mateen F., Hutto E. Acute Disseminated Encephalomyelitis and Acute Hemorrhagic Leukoencephalitis Following COVID-19. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 noviembre; 8(6): e1080.
4. Hart MN, Earle KM. Haemorrhagic and perivenous encephalitis: a clinical-pathological review of 38 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975; 38:585.
5. Van der Knaap MS, Valk J. Acute disseminated encephalomyelitis and acute hemorrhagic encephalomyelitis. In: *Magnetic Resonance of Myelination and Myelin Disorders*, 3rd edition, Springer, New York 2005. p.604.
6. De Seze J., Debouverie M., Zephir H. Acute fulminant demyelinating disease: a descriptive study of 60 patients. *Arch Neurol* 2007; 64:1426.
7. Schwarz S, Mohr A, Knauth M, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: a follow-up study of 40 adult patients. *Neurology* 2001; 56:1313.
8. Koelman D., Chahin S., Mar S. Acute disseminated encephalomyelitis in 228 patients: A retrospective, multicenter US study. *Neurology* 2016; 86:2085.
9. Ríos L, Barrios K, Galecio-Castillo M, Yamunaqué C, Álvarez K, Otiniano R, "Encefalomiелitis aguda diseminada y COVID-19: Una síntesis sistemática de casos en todo el mundo". *Revista de neuroinmunología* vol. 359. 2021; 577674.
10. Divani, A.A., Andalib, S., Biller, J. et al. Manifestaciones del sistema nervioso central asociadas con COVID-19. *Curr Neurol Neurosci Rep* 20, 60. 2020;
11. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, et al. El espectro emergente de la neurología COVID-19: hallazgos clínicos, radiológicos y de laboratorio. *Cerebro*. 2020;143(10):3104-3120.
12. Dale R, de Sousa C, Chong W, Cox T, Harding B., Neville B. Encefalomiелitis diseminada aguda, encefalomiелitis diseminada multifásica y esclerosis múltiple en niños. *Cerebro*. 2000; 123:2407-2422.
13. Schwarz S, Mohr A, Knauth M, Wildemann B, Storch-Hagenlocher B. Encefalomiелitis diseminada aguda: un estudio de seguimiento de 40 pacientes adultos. *Neurología*. 2001; Mayo 22;56(10):1313-8.