

Encefalomiелitis aguda diseminada asociada a infección por el SARS-CoV-2 sin afectación respiratoria

Prudencio Lozano-Iraguen, Javiera Arribas-del Campo, Ángel Castro-Pesce, Carolina Morales-García, Francisco Chiang-Odeh, Carolina Pelayo-Varela

Introducción. COVID-19 (*coronavirus disease-2019*) es la enfermedad secundaria a la infección por el coronavirus de tipo 2 o SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2*), que se ha constituido como pandemia desde diciembre de 2019. Si bien la afectación más frecuente y grave es la pulmonar, las complicaciones neurológicas secundarias a la COVID-19 son cada vez más reconocidas. La encefalomiелitis aguda diseminada (EMAD) es una enfermedad autoinmune poco frecuente, clásicamente secundaria a una infección viral previa o concomitante. Existen informes de EMAD asociada a la COVID-19, casi todos con afectación respiratoria asociada. Presentamos el caso de una mujer joven diagnosticada con EMAD secundaria a la infección por el SARS-CoV-2 sin afectación respiratoria.

Caso clínico. Mujer de 20 años que consultó por cuadro de desorientación y alteración conductual de una semana de evolución. Destaca en la historia la presencia de anosmia y sensación febril dos semanas antes del inicio de los síntomas neurológicos. En el examen físico destacó somnolencia, desorientación, hemianopsia homónima izquierda y síndrome piramidal ipsilateral. Se realizó una resonancia magnética encefálica que mostró múltiples lesiones inflamatorias desmielinizantes bihemisféricas de la sustancia blanca sugerentes de EMAD. La reacción en cadena de la polimerasa del SARS-CoV-2 en aspirado nasofaríngeo resultó positiva. Se descartaron otras causas de lesiones inflamatorias. Recibió esteroides con excelente respuesta.

Conclusión. La EMAD es una complicación extremadamente rara en pacientes con COVID-19 que debe considerarse como una causa tratable de encefalopatía y/o déficits neurológicos multifocales en pacientes con infección activa o reciente por SARS-CoV-2 con o sin manifestaciones respiratorias.

Palabras clave. COVID-19. Encefalitis autoinmune. Encefalitis postinfecciosa. Encefalomiелitis aguda diseminada. Enfermedad de sustancia blanca. SARS-CoV-2.

Introducción

COVID-19 (*coronavirus disease-2019*) es la enfermedad secundaria a la infección por coronavirus de tipo 2 o SARS-CoV-2, que ha logrado expandirse por el mundo entero desde diciembre de 2019 hasta constituirse como pandemia.

Aunque el SARS-CoV-2 afecta primariamente al tracto respiratorio, donde genera el daño más frecuente y grave, uno de los principales sistemas que se ve afectado, ya sea por daño directo o por otras complicaciones asociadas, es el sistema nervioso central y periférico. Estas complicaciones se han reconocido cada vez más desde el inicio de la pandemia. Los mecanismos de daño propuestos han sido los mediados por complicaciones no específicas de la enfermedad sistémica, los efectos directos de la infección vírica por neurotropismo e invasión del sistema nervioso central, o la inflamación del sistema nervioso y la vasculatura para- o postinfecciosa [1,2]. Múltiples complicaciones neu-

rológicas se han asociado a la COVID-19, como anosmia, ageusia, cefalea, síndrome confusional, enfermedad cerebrovascular, meningitis y encefalitis infecciosa, encefalomiелitis inmunomediada, síndrome de Guillain-Barré y plexopatía braquial inmunomediada, entre otros [1-3].

La encefalomiелitis aguda diseminada (EMAD) es un trastorno desmielinizante inmunomediado del sistema nervioso central poco frecuente, caracterizado por la presencia de encefalopatía, síntomas neurológicos multifocales y la evidencia imagenológica de desmielinización central [4]. Frecuentemente, la EMAD se origina después de una infección viral o bacteriana, vacunas o sin catalizador identificable [4,5]. En el caso de la COVID-19, existen escasos informes que la hayan asociado a la EMAD, y, casi en su totalidad, han sido pacientes con afectación pulmonar asociada [2,3].

A continuación, se presenta el caso de una paciente joven con diagnóstico de EMAD secundaria a COVID-19 sin afectación respiratoria.

Departamento de neurociencias. Clínica Dávila (P. Lozano-Iraguen, J. Arribas-del Campo, Á. Castro-Pesce, C. Morales-García, F. Chiang-Odeh, C. Pelayo-Varela). Departamento de Neurología. Facultad de Medicina. Universidad de los Andes. Santiago, Chile (P. Lozano-Iraguen, J. Arribas-del Campo, Á. Castro-Pesce, C. Morales-García, F. Chiang-Odeh).

Correspondencia:

Dr. Prudencio Lozano Iraguen. Departamento de Neurociencias. Clínica Dávila. Avenida Recoleta 464. E-8431657 Comuna de Recoleta, Región Metropolitana, Chile.

E-mail:

prudencio.lozano@gmail.com

Aceptado tras revisión externa:

17.06.22.

Conflicto de intereses:

Todos los autores declaramos no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos:

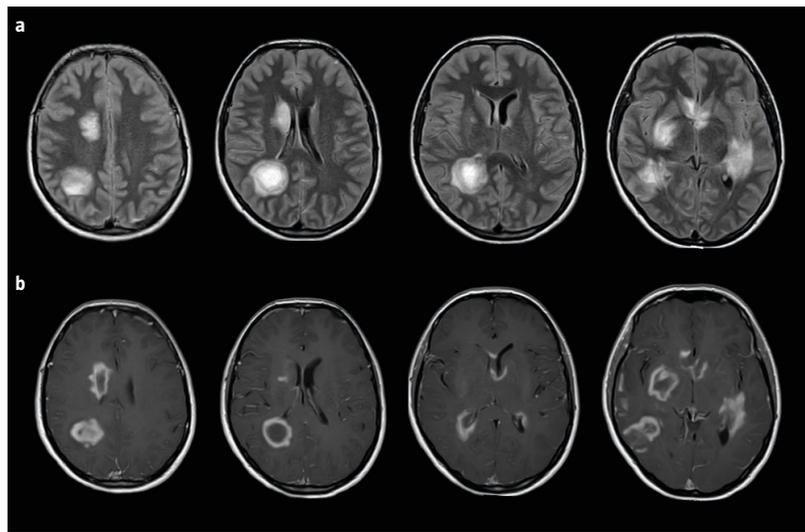
Agradecemos a E.U. Andrea Ampuero C., coordinadora de investigación de la Corporación de Investigación de Santiago (CINSAN), por su ayuda en la publicación de este trabajo.

Cómo citar este artículo:

Lozano P, Arribas J, Castro A, Morales C, Chiang F, Pelayo C. Encefalomiелitis aguda diseminada asociada a infección por el SARS-CoV-2 sin afectación respiratoria. *Rev Neurol* 2022; 75: 45-8. doi: 10.33588/rn.7502.2021335.

© 2022 Revista de Neurología

Figura. Cortes axiales de una resonancia magnética de encéfalo. a) Secuencia FLAIR; b) Secuencia en T₁ con gadolinio. Se observan múltiples y voluminosas lesiones de localización subcortical, en la sustancia blanca periventricular, en el núcleo caudado y lenticular derechos, y temporales bilaterales. En la secuencia contrastada, las lesiones presentan captación de contraste periférica irregular, algunas de ellas en forma de anillo completo e incompleto.



Caso clínico

Se trata de una paciente de 20 años, sin antecedentes mórbidos relevantes y sin antecedentes de patología significativa en familiares de primer grado. Se desempeña como enfermera en un hospital. Se le llevó al servicio de urgencia de nuestro hospital por cuadro de cinco días de evolución caracterizado por episodios de desorientación espacial, alteración de la memoria de corto plazo y labilidad emocional. Destacaba, además, decaimiento, sensación febril y pérdida del olfato y gusto en la semana previa a la consulta. En el examen físico destacaron constantes vitales en rango normal, y en la evaluación neurológica, una paciente somnolienta, desorientada en el tiempo y el espacio, e incapaz de invertir series. Se objetivó hemianopsia homónima izquierda. La evaluación motora mostró paresia leve en la pierna izquierda con reflejo de Babinski ipsilateral. La auscultación pulmonar no mostró hallazgos patológicos. Se realizó una resonancia magnética de encéfalo (Figura), que mostró múltiples lesiones bi-hemisféricas parchadas hiperintensas en T₂, con márgenes irregulares y captantes de contraste en patrones en anillo completo e incompleto sugerentes de desmielinización central.

Se decidió hospitalizarla en la unidad de cuidados críticos para su monitorización. Dentro de las analíticas realizadas, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del SARS-CoV-2 en aspirado nasofaríngeo resultó positiva (destacó un resultado negativo de PCR de SARS-CoV-2 realizada por motivos laborales cuatro semanas antes del inicio de los síntomas neurológicos).

El estudio de líquido cefalorraquídeo mostró: 5 leucocitos por mm³; proteínas, 49,3 mg/dL; y glucosa, 51,6 mg/dL. El cultivo, la tinción de Gram, y el estudio extendido de PCR viral y bacteriana en el líquido cefalorraquídeo fueron negativos; las bandas oligoclonales y la determinación de anticuerpos antiacuaporina y antimielina de oligodendrocitos en el suero fueron negativos. No se realizó PCR de SARS-CoV-2 en el líquido cefalorraquídeo. La resonancia magnética de médula espinal completa no mostró hallazgos patológicos.

El estudio en el suero de hemograma, la velocidad de sedimentación globular, el perfil hepático, los anticuerpos antinucleares, el factor reumatoide, el complemento C3 y C4, y los anticuerpos anti-ADN fueron normales. Las serologías del virus de la inmunodeficiencia humana y el *venereal disease research laboratory* fueron negativas. En la anamnesis por sistemas se descartaron síntomas constitucionales, antecedentes de úlceras en mucosas, exantema cutáneo, alopecia y artralgias, entre otros síntomas sugerentes de enfermedades reumatológicas.

Basándose en la sospecha clinicoradiológica de encefalitis aguda diseminada, y tras haber descartado etiologías infecciosas, se inició tratamiento esteroide con bolos de metilprednisolona endovenosa en dosis de 1 g/día durante cinco días. Finalizado el tratamiento, la paciente mostró una franca mejoría de los síntomas, logrando la remisión total del cuadro a los siete días de iniciado. Una resonancia magnética de encéfalo a los 10 días de iniciado el tratamiento evidenció una reducción significativa del tamaño y la captación de contraste de las lesiones previamente descritas, sin aparición de nuevas alteraciones. Dado que durante toda la hospitalización la paciente no presentó ninguna sintomatología respiratoria (tos, disnea o requerimientos de oxígeno) y que mantuvo examen físico pulmonar realizado diariamente sin alteraciones, no se realizó imagen dirigida de tórax.

Finalmente, se interpretó como un cuadro de EMAD desarrollado por la infección del SARS-CoV-2 en una paciente asintomática respiratoria, y se le dio de alta con prednisona oral (1 mg/kg/día) en esquema de descenso progresivo.

Discusión

McAlpine, en 1931 [6], planteó tres circunstancias en que la EMAD ocurre y que hasta la actualidad es útil conocer, que son; a) espontánea; b) posvacunación (también llamada encefalomiелitis posvacunación); o c) posterior o concomitante a una infección (encefalomiелitis post- o parainfecciosa). Este último escenario es el más frecuente en los casos de EMAD 'clásica' o 'prepandémica' [5-7].

Aunque la fisiopatología de la EMAD no es del todo conocida, se propone que el mecanismo que originaría la cascada inflamatoria y la consecuente desmielinización es el del daño inmunomediado por mimetismo molecular. Esto basándose en la evidencia que demuestra la similitud molecular entre proteínas del agente infeccioso desencadenador y autoantígenos del sistema nervioso central [7,8]. En el caso del SARS-CoV-2, se ha documentado la capacidad neuroinvasora del virus al sistema nervioso central, al identificarse presencia de material vírico en el líquido cefalorraquídeo y en células neuronales de tejidos histológicos de pacientes con diversas manifestaciones neurológicas secundarias al SARS-CoV-2 [9]. Esto ha hecho plantear la posibilidad de un mecanismo de daño directo del sistema nervioso central por el virus. Sin embargo, existe evidencia que el SARS-CoV-2 comparte epítomos víricos con proteínas neuronales. Además, dada la similitud clínica, radiológica y en los hallazgos del líquido cefalorraquídeo entre pacientes con EMAD clásica y EMAD asociada al SARS-CoV-2 [8,10], y dado el hecho de que en estos últimos casos la identificación con PCR del virus sea solo del 14% [10], se plantea que el mecanismo de daño más probable sea de origen inmunomediado parainfeccioso por mimetismo molecular [7].

La EMAD es una complicación muy infrecuente de la infección por el SARS-CoV-2 [8,10]. Hasta ahora, la asociación de EMAD y COVID-19 se ha notificado en un reducido, pero creciente, número de pacientes [3,8]. En una revisión sistemática de trabajos que estudiaron las complicaciones neurológicas de COVID-19, que incluyó cinco cohortes, con un total de 2.533 pacientes hospitalizados, una de las complicaciones neurológicas más frecuentes fue la afectación de la conciencia, que estuvo presente en el 1,8-21% de los casos. En este grupo, el subgrupo de pacientes en que se diagnosticó encefalitis u 'otras encefalopatías' estuvo presente sólo en 142 individuos (5,6%), y, de ellos, sólo en 10 pacientes se planteó el diagnóstico de EMAD [3].

Manzano et al, en una reciente revisión sistemática de la bibliografía que reunió a pacientes con EMAD (incluida su variante, leucoencefalopatía aguda hemorrágica) asociada al SARS-CoV-2, identificaron un total de 46 casos. De ellos, sólo siete individuos se presentaron en ausencia de manifestaciones respiratorias sintomáticas, como es el caso de nuestra paciente [8]. De este trabajo, además, se pueden concluir diferencias clínicas y de la analítica destacables entre la EMAD relacionada con el SARS-CoV-2 y la EMAD 'clásica' o 'prepandémica'; a saber, en los casos asociados al SARS-CoV-2, la mayoría son adultos y no niños, las manifestaciones sistémicas prodrómicas son más graves y no triviales, hay una mayor frecuencia de lesiones hemorrágicas en la neuroimagen, una identificación muy infrecuente de seropositividad y antimielina de oligodendrocitos, y una alta morbimortalidad y peor pronóstico a pesar de la terapia [8]. Estas diferencias son respaldadas por los resultados descritos en otra revisión sistemática de pacientes con EMAD asociada al SARS-CoV-2 de Wang et al [10]. Destacamos en este último trabajo el hallazgo de que, de los 48 pacientes identificados, sólo seis de ellos no presentaron síntomas respiratorios [10].

En cuanto al tipo y la frecuencia de las manifestaciones neurológicas, la distribución por sexo, la latencia entre infección e inicio del cuadro neurológico, la presencia de bandas oligoclonales y los valores de proteínas y leucocitos en el líquido cefalorraquídeo, no se establecieron diferencias destacables entre la EMAD relacionada con el SARS-CoV-2 y la EMAD clásica [8,10]. En cuanto a la identificación del SARS-CoV-2 por técnica de PCR en el líquido cefalorraquídeo, ésta fue positiva en el 14% de los pacientes [10].

En conclusión, hemos presentado un caso clínico de EMAD asociada a la infección por el SARS-CoV-2 y revisado brevemente sus características fenotípicas; asimismo, sus similitudes y diferencias con la EMAD clásica. Tal como se ha revisado en la discusión, los casos descritos a la fecha de EMAD en asociación con el SARS-CoV-2 son poco frecuentes, y los casos en ausencia de síntomas respiratorios, como el caso de nuestra paciente, son aún más reducidos.

La EMAD debe considerarse como una causa potencialmente tratable de encefalopatía, déficits neurológicos multifocales y pacientes con afectación de la conciencia persistente después de la sedación en individuos con infección activa o reciente por SARS-CoV-2, en presencia o ausencia de manifestaciones respiratorias.

Bibliografía

1. Ellul M, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol* 2020; 19: 767-83.
2. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, Nortley R, Wiethoff S, Bharucha T, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain* 2020; 143: 3104-20.
3. Maury A, Lyoubi A, Peiffer-Smadja N, de Broucker T, Meppiel E. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: a narrative review for clinicians. *Rev Neurol (Paris)* 2021; 177: 51-64.
4. 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(9 Suppl 2): S38-45.
5. Scolding N. Acute disseminated encephalomyelitis and other inflammatory demyelinating variants. *Handb Clin Neurol* 2014; 122: 601-11.
6. McAlpine D. Acute disseminated encephalomyelitis: its sequels and its relationship to disseminated sclerosis. *Lancet* 1931; 217: 846-52.
7. Sriwastava S, Tandon M, Podury S, Prasad A, Wen S, Guthrie G, et al. COVID-19 and neuroinflammation: a literature review of relevant neuroimaging and CSF markers in central nervous system inflammatory disorders from SARS-CoV2. *J Neurol* 2021; 268: 448-78.
8. Manzano GS, McEntire CRS, Martinez-Lage M, Mateen FJ, Hutto SK. Acute disseminated encephalomyelitis and acute hemorrhagic leukoencephalitis following COVID-19: systematic review and meta-synthesis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021; 8: e1080.
9. Pezzini A, Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. *Nat Rev Neurol* 2020; 16: 636-44.
10. Wang Y, Wang Y, Huo L, Li Q, Chen J, Wang H. SARS-CoV-2-associated acute disseminated encephalomyelitis: a systematic review of the literature. *J Neurol* 2021; 269: 1071-92.

Acute disseminated encephalomyelitis associated with SARS-CoV-2 infection without respiratory compromise

Introduction. COVID-19, the disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), continues to grow all over the world since december of 2019. Although the main clinical manifestation is pulmonary disease, neurological manifestations are a prominent and increasingly recognized feature of the disease. The Acute Disseminated Encephalomyelitis (ADEM) is a rare autoimmune disorder, most commonly triggered by a viral infection. There are a few case reports of ADEM associated with COVID-19, almost all of them associated pulmonary disease. We report the case of a young patient with diagnosis of ADEM with SARS-CoV-2 infection without clinical respiratory symptoms.

Case report. A 20-year-old woman with no relevant medical history was brought to the emergency department with a progressive confusional state lasted for 7 days. Family reported the development of smell and taste deficit since two weeks before the onset of neurological symptoms. There were no complaints of pulmonary symptoms. At admission, she was drowsy and disoriented. Left homonymous hemianopsia and an ipsilateral Babinski sign was identified. A brain magnetic resonance image was done showing multiple hyperintense bilateral, asymmetric patchy and poorly marginated lesions with gadolinium enhancement. She was SARS-CoV-2 PCR positive on nasopharyngeal swab. Intravenous high-dose glucocorticoids were administered with marked clinical improvement.

Conclusion. ADEM is an extremely uncommon complication of SARS-CoV-2infection. Acute disseminated encephalomyelitis should be considered a potentially treatable cause of encephalopathy or multifocal neurological deficits in COVID-19 patients, even in the absence of respiratory symptoms.

Key words. Acute disseminated encephalomyelitis. Autoimmune encephalitis. COVID-19. Post-infectious encephalitis. SARS-CoV-2. White matter disease.