Movimientos anormales y encefalitis

Raúl Escobar H.¹; Francisco Mena C.¹; Ricardo Erazo T.¹

Resumen

Los movimientos anormales no convulsivos, secundarios a encefalitis, si bien son poco frecuentes, representan un importante desafío para el diagnóstico diferencial, tratamiento y pronóstico de estos enfermos, como se ilustra en cinco casos clínicos cuyas edades fluctuaban entre 2 y 10 años. Todos sufrían intensos movimientos anormales y la explicación más probable para su enfermedad, en base a los demás hechos clínicos, las alteraciones electroencefalográficas y los exámenes de imagen fue encefalitis. En la evolución de la fase aguda de su trastorno predominaban severos movimientos extrapiramidales. El seguimiento a largo plazo mostró que, si bien las manifestaciones iniciales pueden ser muy importantes, el pronóstico a mediano y largo plazo de los pacientes cuya encefalitis se expresa como movimientos anormales fue buena ya que los pacientes, con sólo una excepción —atribuible a un episodio de hipoxia severa ocurrido varias semanas después y relacionado con asistencia mecánica de la ventilación por neumonía severa—, no mostraban secuelas a largo plazo.

(Palabras clave: encefalitis, movimientos anormales.)

Abnormal movements and encephalitis

Non convulsive abnormal movements associated with encephalitis, although infrequent, are of great importance because of the difficulties that they pose to diagnosis, treatment and prognosis of affected patients. The clinical cases of five patients aged 2 to 10 years whose final diagnosis was encephalitis and their predominant symptoms were severe non convulsive extrapyramidal abnormal movements are described. At long term follow-up all abnormal movements disappeared and there were no neurological sequelae in four of these patients. The only instance of severe central nervous system sequelae was related to a significant hypoxic accident during assisted mechanical ventilation in the course of bilateral pneumonia and sepsis, several weeks after hospital discharge from the primary neurological disease, in a seven years old girl whose residual neurological abnormalities did not show further increase from that time.

(Key words: encephalitis, movement disorders.)

Las alteraciones del movimiento suelen ser atribuidas a anomalías del sistema nervioso central (SNC), particularmente de los núcleos (ganglios) basales y sus estructuras de conexión. Una serie de afecciones (tóxicas, metabólicas, degenerativas), se han relacionado con este tipo de anomalías del movimiento, sin embargo, su

etiología no ha sido determinada con precisión. Las infecciones del SNC, incluyendo meningitis purulentas y encefalitis, también han sido involucrados en su patogenia¹⁻⁴. Los movimientos anormales secundarios a encefalitis, si bien son de ocurrencia esporádica, constituyen un desafío para el diagnóstico diferencial, el tratamiento y particularmente el pronóstico. El motivo de esta comunicación es describir los casos de cinco pacientes, con severos movimientos anormales, en los cuales se propuso el diagnóstico de encefalitis como explicación de sus trastornos.

1. Servicio de Neurología y Psiquiatría. Hospital Luis Calvo Mackenna. Escuela de Medicina, Universidad de Chile.

Casos Clínicos

1. Niño de 5 años de edad, previamente sano. Sin antecedentes de ingestión de fármacos o exposición a tóxicos. Su enfermedad comenzó con irritabilidad y movimientos coreicos leves y focales, que luego de una semana se generalizaron e intensificaron, agregándose además temblor intencional de extremidades. Hospitalizado en otro centro por cinco días, se diagnosticó corea menor (Sydenham). Después del alta evolucionó con labilidad emocional, insomnio pertinaz y, posteriormente, intensos movimientos coreoatetósicos de tronco y extremidades, temblor generalizado y movimientos distónicos faciales y orolinguales. Hospitalizado nuevamente, ahora por seis semanas, evolucionó inicialmente con disminuciones y exacerbaciones fluctuantes de sus síntomas, pero finalmente éstos disminuyeron progresivamente. Los siguientes exámenes dieron resultados negativos o normales: examen citoquímico y microbiológico de líquido cefalorraquídeo (LCR) en la primera y segunda semana de la segunda hospitalización; tomografía axial computarizada (TAC) y resonancia magnética (RM) de cerebro; cultivos de deposiciones; pruebas inmunológicas para pesquisa de virus parotiditis, herpes, enterovirus, sarampión, VIH en suero y LCR, IgM para mioplasma; bandas oligoclonales en LCR; gases en sangre, brecha aniónica, lactacidemia, ceruloplasmina, cupremia, rastreo metabólico, aminoaciduria y aminocidemia. En los electroencefalogramas (EEG), durante la segunda hospitalización, se registraba ondas basales lentas sin actividad paroxística y el estudio de flujo sanguíneo cerebral (Tc-HM PAO) mostró, en la segunda semana de hospitalización, acentuada hipoperfusión global del encéfalo. Inicialmente recibió tratamiento sintomático con haloperidol, que luego se cambió por L-dopa asociada con benzerazida y se mantuvo un mes. Fue dado de alta con leve corea de extremidades inferiores que disminuyó paulatinamente. A los 38 meses de seguimiento no habían signos de alteración neurológica.

2. Niño de 7 años 10 meses de edad, previamente sano. Sin antecedentes de ingestión de fármacos o exposición a tóxicos. Luego de tres semanas de cambios conductuales, irritabilidad e insomnio, presentó paroxismos de clonias hemifaciales izquierdas a las cuales luego se agregaron movimientos tónico-clónicos (TC) de extremidad superior derecha y crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas. Hospitalizado durante seis semanas, en el primer día a contar del ingreso se detectaron movimientos coreicos focales. Posteriormente se agregaron distonias faciales y orolinguales, temblor y coreoatetosis de las extremidades, deterioro oscilante de la conciencia, cambios conductuales, disartria y agitación psicomotora. Los movimientos anormales duraron en total diez semanas. No se encontraron alteraciones en el estudio citoquímico y bacteriológico en LCR; cultivo de deposiciones; pruebas inmunológicas para pesquisa de virus herpes, enterovirus, sarampión en suero y LCR; gases en sangre, brecha aniónica; lactacidemia, ceruloplasmina, cupremia; rastreo metabólico; aminoaciduria, aminocidemia; TAC de cerebro en la primera y tercera semana de hospitalización. Las bandas oligoclonales fueron negativas a la cuarta semana de hospitalización, pero positivas a la sexta. Los EEG una semana antes y una después de ingresar al hospital mostraron actividad

lenta difusa e irritativa de predominio derecho. Fue tratado con haloperidol por sus movimientos anormales y -por las convulsiones (después del comienzo de los movimientos extrapiramidales)- sucesivamente con fenitoína y luego ácido valproico asociado a carbamazepina. Al alta estaba sin movimientos anormales, pero tenía leve disartria y bradipsiquia, que habían desaparecido siete semanas después. El seguimiento a los 35 meses mostró indemnidad neurológica.

3. Niño de 10 años de edad, previamente sano. Sin antecedentes de ingestión de fármacos o exposición a tóxicos. Después de dos semanas con cefalea, mareos y comportamiento bizarro fue hospitalizado por deterioro oscilante de la conciencia, agitación psicomotora y anartria. Al tercer día de hospitalización se agregaron movimientos distónicos focales que, al cabo de otro tanto, se generalizaron a las cuatro extremidades y el cuello. Posteriormente apareció temblor de las extremidades y atetosis en la superior derecha. En el LCR del día del ingreso había 10 glóbulos blancos (GB) por mm³. En la electroforesis de proteínas del LCR, el día 10 de hospitalización, se encontró aumento significativo de la concentración de IgG. Los cultivos de LCR, deposiciones y pruebas inmunológicas para infecciones con virus herpes, enterovirus, sarampión, VIH y parotiditis en suero y LCR; IgM para mioplasma; gases en sangre, brecha aniónica, lactacidemia, ceruloplasmina, cupremia; rastreo metabólico, aminoaciduria y aminocidemia; TAC y RM cerebrales, dieron resultados normales o negativos. En el EEG del segundo día de hospitalización se registraba marcada desorganización lenta del hemisferio derecho y de zonas anteriores y temporales izquierdas. Mediante tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), el día segundo de hospitalización, se detectó, además, disminución del flujo sanguíneo parietooccipital izquierdo. Los primeros seis días el niño recibió levodopa asociada a carbidopa como tratamiento para los movimientos extrapiramidales anormales, pero se les cambió por trihexifenidilo debido a falta de respuesta. Con este último los movimientos anormales disminuyeron en forma significativa. Además, recibió dexametasona desde el tercer día de hospitalización y durante 14 días. Fue dado de alta luego de tres semanas de hospitalización y al cabo de 26 meses no se encontraron signos de alteraciones neurológicas.

4. Niño de 2 años 8 meses de edad, previamente sano. Sin antecedentes de ingestión de fármacos o exposición a tóxicos. Después de una semana de somnolencia y agitación psicomotora, apareció corea focal de extremidades y movimientos distónicos faciales. Fue admitido al hospital y durante su hospitalización se generalizaron los movimientos coreicos y se agregaron coreoatetosis, agitación psicomotora fluctuante, pérdida del lenguaje, nistagmus y crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas. Un mes después de comenzar los síntomas neurológicos tuvo varicela. En el LCR de la primera semana de evolución intrahospitalaria se contaron 25 GB • mm³ (90% de mononucleares y 10% de polinucleares), siendo normal el resto del examen citoquímico. En los EEG se registraban moderados signos lentos difusos. SPECT mostró hiperfusión cortical irregular, los núcleos de la base no se identificaron claramente. El cultivo de LCR para virus dio desarrollo de enterovirus

no polio. El resto de los exámenes, incluyendo la tomografía axial y la resonancia magnética de cerebro; cultivos para bacterias de LCR y deposiciones; pruebas inmunológicas para virus herpes, sarampión, VIH, parotiditis; gases en sangre, brecha de aniones, lactacidemia, ceruloplasmina, cupremia, rastreos metabólicos, aminoaciduria y aminocidemia eran normales. Fue tratado con fenobarbital para sus crisis convulsivas (después del inicio de los movimientos extrapiramidales). Inicialmente recibió trihexifinidilo, que posteriormente se cambió a haloperidol y finalmente a L-dopa. Además se le dio betametasona por dos meses desde la séptima semana de evolución. En el transcurso de seis semanas de hospitalización disminuyeron paulatinamente sus síntomas, al alta se habían recuperado la marcha y el lenguaje, pero persistían movimientos coreicos focales leves. Al cabo de doce meses de seguimiento no mostraba signos de secuelas neurológicas.

5. Niña de 7 años 2 meses de edad. Sin antecedentes de ingestión de fármacos o exposición a tóxicos. Su enfermedad comenzó con labilidad emocional y lenguaje incoherente, agregándose al día siguiente movimientos coreicos focales de las extremidades y, posteriormente, alteraciones oscilantes de la conciencia, agitación psicomotora, anartria y movimientos coreoatetósicos generalizados. Hospitalizada durante cuatro semanas, en el curso de ellas disminuyeron progresivamente sus síntomas. Fue dada de alta con sólo leves movimientos distónicos en manos y disartria, sin alteraciones de conciencia. En el LCR de la tercera semana habían $5 \text{ GB} \cdot \text{mm}^3$. En los EEG se registraba desorganización basal lenta difusa con elementos agudos ocasionales. La TAC del cerebro era normal, pero en la RM se registraban focos pequeños y aislados de señal de más intensidad en T2 entre la corteza y sustancia blanca cerebelosa, sin compromiso cerebral ni de tronco. En SPECT se detectaron signos de disminución difusa del flujo sanguíneo cerebral, más acentuada en el hemisferio cerebeloso derecho y disminución de flujo en el núcleo caudado y tálamo derechos. Los exámenes restantes, incluyendo los microbiológicos para VIH y otros virus inmunológicos, micoplasma y metabólicos, dieron resultados normales o negativos. Inicialmente recibió levodopa y a continuación trihexifinidilo con el que se obtuvieron mejores resultados. Dos semanas después del alta y estando en mejores condiciones, salvo por leve disartria y muy leves movimientos distónicos en los dedos de ambas manos, sufrió hipertermia secundaria a una extensa neumonía aguda bilateral, choque séptico secundario e hipernatremia mayor a 160 mEq/l , por lo que permaneció 10 días en la unidad de cuidados intensivos, seis de ellos conectada a ventilación mecánica, en el transcurso de la cual ocurrió un accidente hipóxico, quedando posteriormente con gran deterioro neurológico.

Comentario

Desde el comienzo del siglo se ha relacionado la presencia de movimientos anormales en casos de encefalitis⁵ y si bien es cierto esta etiología es mencionada en varios textos^{3,4}, la comunicación de casos de movimientos anor-

males y encefalitis es esporádica y prácticamente ausente en niños⁶⁻⁸. Lo anterior puede estar relacionado a la dificultad en sostener un diagnóstico certero de encefalitis, el cual sólo es posible establecer categóricamente mediante un examen histopatológico. La proporción de diagnóstico etiológico comunicado en distintas series de encefalitis varía entre 27% y 74%⁹⁻¹². Los criterios indirectos (manifestaciones clínicas, exámenes funcionales como el EEG y SPECT, observación de imágenes por RM), continúan siendo los pilares fundamentales para identificar, al menos como presunción, una encefalitis. En sólo un caso de nuestra pequeña serie, a pesar de la búsqueda dirigida de agentes infecciosos conocidos, se aisló un enterovirus no polio del LCR. En los otros cuatro pacientes la falta de antecedentes de contacto con fármacos o tóxicos, los hechos clínicos, la evolución a corto y largo plazo, la exclusión de otros diagnósticos, las alteraciones registradas en EEG, SPECT —en tres de ellos— y RM —en uno—, apoyan el diagnóstico de encefalitis.

Las alteraciones del movimiento han sido atribuidas a anomalías del SNC, particularmente de los ganglios basales y sus estructuras de conexión con tálamo, corteza cerebral y cerebelo³. Distintos mecanismos etiopatogénicos han sido invocados para explicar los síntomas en enfermedades infecciosas del SNC: en las bacterianas el infarto isquémico¹³, la necrosis fibrinoide con trombosis de vasos menínges basales¹⁴, espasmos de vasos menínges con alteración secundaria de flujo —de modo semejante a lo descrito en la hemorragia subaracnoidea¹⁵— y alteraciones vasculares por hipersensibilidad retardada y depósito de inmunocomplejos². Los mecanismos invocados en las infecciones virales del SNC han sido destrucción del tejido neural por invasión directa y multiplicación activa del virus, o reacción del tejido neural a los antígenos del agente. La destrucción neuronal se atribuye a invasión y acción directa del virus, mientras que la respuesta inmune vigorosa probablemente determina desmielinización, destrucción vascular y perivascular, y alteración secundaria de la circulación¹⁰. En tres de los pacientes que se comentan los movimientos anormales se manifestaron entre una y cuatro semanas después de comenzar otras manifestaciones clínicas de encefalitis, lo que hace pensar que en ellos, los mecanismos

etiopatogénicos involucrados pudiesen ser de carácter autoinmune, lo cual dio base para emplear fármacos que modifican la respuesta inmune como son los corticoesteroides. Otro respaldo indirecto a la presunción de un origen básicamente autoinmunitario para este tipo de afecciones es la alteración del flujo sanguíneo en el SNC, que se registró en cuatro de los pacientes descritos. El mecanismo del desarrollo de los movimientos extrapiramidales en estos pacientes es difícil de precisar, considerando que en la tomografía axial no se registraron alteraciones en ningún paciente y en la RM éstas se encontraron en sólo uno de cuatro y en el cerebelo. Una posibilidad, además de la desmielinización demostrada en uno de los pacientes, es un trastorno funcional de neurotransmisores como consecuencia de fenómenos autoinmunitarios o debidos a neurotoxinas producidas por el proceso inflamatorio o isquémico desencadenado.

La evolución clínica de los cinco pacientes estuvo, indudablemente, comandada por la aparición de movimientos anormales, constituidos principalmente por corea o atetosis y distonía, movimientos involuntarios inicialmente focales que pronto se generalizaron. Los síntomas asociados, en especial las crisis convulsivas, la agitación psicomotriz, la falla de lenguaje, anartria y disartria, contribuyeron a dar complejidad al problema, en el diagnóstico, el tratamiento y especialmente en el pronóstico.

En el diagnóstico diferencial de movimientos extrapiramidales deben considerarse varias posibilidades. Las intoxicaciones, especialmente con tranquilizantes mayores o tóxicos como monóxido de carbono, pueden desencadenar movimientos anormales^{16, 17}, pero ellos son improbables en nuestros casos. Otro importante diagnóstico diferencial son los errores congénitos del metabolismo¹⁸, varios de los cuales pueden empezar con movimientos anormales: acidemia 3-metilglutacónica, aciduria glutárica tipo I, déficit de sulfato oxidasa-cofactor de molibdeno, enfermedad de Lesch-Nyhan, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, Gm1 y Gm2, gangliosidosis de inicio tardío, keratan sulfatúria y síndrome de Leigh juvenil. Si bien es cierto no se realizaron estudios específicos para descartar de estas enfermedades, como por ejemplo determinación de ácidos orgánicos y de hexosaminidasa, el cuadro clínico, la evolución

posterior y otros exámenes realizados hacen muy poco probable esta posibilidad en nuestros pacientes. El déficit de sulfato oxidasa-cofactor de molibdeno, el síndrome de Leigh juvenil y la aciduria glutárica tipo I, tienen expresiones características en la TAC y la RM que no se detectaron en los casos descritos. La enfermedad de Niemann-Pick tipo C invariablemente se presenta con parálisis de la mirada vertical y cierto grado de hepatoesplenomegalia; la keratan sulfatúria siempre se asocia a deformidades esqueléticas. Por otra parte, la evolución clínica en este tipo de cuadros metabólicos se caracteriza por deterioro neurológico progresivo y si bien en algunos casos éste puede ser muy lento, como en la Gm1, en ellos también lo es el inicio de los síntomas y éstos no remiten. Algunos casos de síndrome de Leigh de presentación juvenil pueden cursar con episodios recurrentes de movimientos extrapiramidales, con indemnidad inicial entre los episodios; sin embargo, estos pacientes pueden presentar elevación del ácido láctico plasmático y siempre presentan imágenes típicas en la RM de cerebro, consistentes en focos simétricos de alta señal en los ganglios de la base y tronco del encéfalo y secundariamente lesiones en sustancia blanca de cerebelo y cerebro. La paciente 5 fue la única que mostró anomalías en la RM, pero éstas se limitaron al cerebelo. Por otra parte, en ella siempre se encontraron concentraciones normales de ácido láctico y su deterioro neurológico posterior estuvo claramente relacionado a un importante accidente hipóxico y a hipernatremia.

En el tratamiento sintomático de estos pacientes se intentó el uso, no sistemático, de diferentes esquemas en base a haloperidol, trihexifenidilo y levodopa. En un grupo tan pequeño de pacientes, en los cuales el uso de algunos de estos fármacos estuvo comandado por la respuesta sintomática, la cual es imposible de separar de la evolución natural de la enfermedad, es difícil obtener conclusiones definitivas, pero aparentemente el trihexifenidilo y la levodopa tendrían mejor efecto que el haloperidol en el control de estos movimientos anormales, aunque el último fármaco fue particularmente útil en el control de la agitación psicomotora, especialmente cuando fue asociado con benzodiazepinas.

El fenobarbital, la carbamazepina y especialmente la fenitoína han sido implicados en el

desencadenamiento de movimientos anormales¹⁹⁻²³, sobre todo en pacientes con injuria cerebral previa²⁴. En los dos pacientes que presentaron crisis convulsivas, los anticonvulsivos se emplearon después de aparecer los movimientos anormales, por lo que si bien es difícil reconocer su influencia sobre la evolución de los movimientos extrapiramidales, es claro que no participaron en su desencadenamiento. Lo anterior subraya la importancia que tiene el diagnóstico diferencial acertado entre movimientos anormales convulsivos y extrapiramidales en este tipo de pacientes.

Podemos concluir que, a pesar de ser un fenómeno infrecuente, los movimientos anormales de tipo extrapiramidal pueden presentarse en el curso de una encefalitis y que, a pesar de lo dramático que puede ser el cuadro clínico, las posibilidades de recuperación, en ausencia de una segunda injuria, son altamente alentadoras.

Referencias

1. Riela A, Roach ES: Choreoathetosis in an infant with tuberculous meningitis. *Arch Neurol* 1982; 39: 596-598.
2. Burstein L, Brenningstall GN: Movements disorders in bacterial meningitis. *J Pediatr* 1986; 109: 260-264.
3. Swaiman KF: Movement disorders. In: Swaiman KF, ed. *Pediatric Neurology, Principles and Practice*. 2nd ed., St. Louis: Mosby-Year Book, Inc. 1994: 243-260.
4. Fenichel GM: Movement disorders. In: Fenichel GM, ed. *Clinical Pediatric Neurology*. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders Co. 1993: 285-301.
5. Marie P, Levy G: Le syndrome excito-moteur de l'encephalite epidemique. *Rev Neurol* 1920; 36: 513-536.
6. Walters JH: Postencephalitic Parkinson syndrome after meningoencephalitis due to coxsackie virus group B type 2. *N Engl J Med* 1960; 263: 744-746.
7. Schultz DR, Barthol JS, Garrett C: Western equine encephalitis with rapid onset of parkinsonism. *Neurology* 1977; 27: 1095-1096.
8. Ferraz HB, Andrade LAF: Symptomatic dystonia: Clinical profile of 46 brazilian patients. *Can J Neurol Sci* 1992; 19: 504-507.
9. Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS, et al: Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. *N Engl J Med* 1986; 314: 144-149.
10. Prober CG: Infections of the Central Nervous System. In: Berhman RE, Kliegman RM, Arvin AM, eds. *Neison Textbook of Pediatrics*, 15 th ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 1996: 707-715.
11. Koshiniemi M, Vaheri A: Effect of measles, mumps, rubella vaccination on pattern of encephalitis in children. *Lancet* 1989; i: 31-34.
12. Koshiniemi M, Rautonen J, Lehtokoski-Lehtiniemi E, Vaheri A: Epidemiology of encephalitis in children: A 20 year survey. *Ann Neurol* 1991; 29: 492-497.
13. Udani PM, Parekh UC, Dastur DK: Neurological and related syndromes in CNS tuberculosis. *J Neurol Sci* 1971; 14: 341-357.
14. Poltera AA: Vascular lesions in intracranial tuberculosis. *Pathol Microbiol* 1975; 43: 192-194.
15. Igarashi M, Gilmartin RC, Gerald B, et al: Cerebral arteritis and bacterial meningitis. *Arch Neurol* 1984; 41: 531-535.
16. Haddad LM, Winchester JF: Centrally active agents. In: Haddad LM, Winchester JF, eds. *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders Co. 1990: 636-692.
17. Bryson PD: Gases and abnormal hemoglobin formation. In: Bryson PD, ed. *Comprehensive review in toxicology for emergency clinicians*. 3rd ed. Washington DC: Taylor and Francis Co. 1996: 325-382.
18. Lyon G, Adams RD, Kolodny EH: Hereditary, predominantly extrapyramidal disorders of late childhood and adolescence. In: Lyon G, Adams RD, Kolodny EH, eds. *Neurology of hereditary metabolic diseases of children*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill Co. 1996: 199-218.
19. Chadwick D, Reynolds EH, Mardsen CD: Anti-convulsant-induced dyskinesias: a comparison with dyskinesias induced by neuroleptics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976; 39: 1210-1218.
20. Wiznitzer M, Younkin D: Phenobarbital-induced dyskinesia in a neurologically impaired child. *Neurology* 1984; 34: 1600-1601.
21. Ahmad S, Laidlaw J, Houghton GW, Richens A: Involuntary movements caused by phenytoin intoxication in epileptic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975; 38: 225-231.
22. Krishnamoorthy KS, Zaineraitis EL, Young RSK, Bernard PG: Phenytoin-induced choreoathetosis in infancy: a case reports and a review. *Pediatrics* 1983; 72: 831-834.
23. Luhdorf K, Lund M: Phenytoin-induced hyperkinesia. *Epilepsia* 1977; 18: 409-415.
24. Crosley CJ, Swender PT: Dystonia associated with carbamazepine administration: experience in brain-damaged children. *Pediatrics* 1979; 63: 612-615.