



Reporte de caso

Encefalitis de von Economo

Von Economo Encephalitis

Juanita López Van Den Berghe MD^a
Francisco Javier Meza MD^b
Isabel Ruiz Ponce de León MD^c
Juan Pablo Rojas MD, MSc, PhD(e)^d
Gastón Edgardo Castillo MD^e

^a Universidad Libre Seccional Cali, Hospital San Antonio de Tame, Arauca. Colombia.

^b Universidad Libre Seccional Cali. Colombia.

^c Pediatría, Universidad Libre Seccional Cali. Colombia

^d Pediatra Infectólogo, Mag. Epidemiología, Doctorado en Salud, Universidad del Valle, Fundación Clínica Infantil Club Noel, Cali, Pediatría, Universidad Libre, Cali Colombia.

^e Pediatra Intensivista, Fundación Clínica Infantil Club Noel, Pediatría Universidad Libre Cali, Colombia.

RESUMEN

Introducción: Constantin von Economo reportó en 1917 múltiples casos de manifestaciones neurológicas secundarias a la pandemia de la gripe española, clasificándolos en tres grandes grupos: forma somnolienta-oftalmopléjica, mutismo y la hiperkinética, con secuelas similares a la enfermedad de Parkinson. **Objetivo:** presentar un caso de reciente aparición de patología rara en Cali, Colombia con manejo adecuado en unidad de cuidados intensivos (UCI). **Presentación del caso:** paciente de 9 años con disminución de la fuerza en extremidades, disartria y somnolencia, que inició deterioro neurológico progresivo requiriendo manejo en UCI. El equipo multidisciplinario diagnosticó encefalitis letárgica e iniciaron manejo con plasmaféresis e inmunosupresión con mejoría significativa. **Discusión y conclusiones:** como la prevalencia es escasa, el diagnóstico exige un alto índice de sospecha como la ocurrencia de un cuadro infeccioso previo al inicio de los síntomas, ya que se considera una reacción autoinmune cruzada contra antígenos de la sustancia nigra. En algunos casos hay alteraciones en los estudios imagenológicos o en citológico de líquido cefalorraquídeo. El manejo con pulsos de metilprednisolona y filtración de plasma con plasmaféresis brinda mejoría significativa con disminución de las secuelas a futuro.

Palabras clave: encefalitis letárgica, fiebre española, autoinmunidad, von Economo.

© 2022 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: marzo 5 de 2021
Fecha aceptado: septiembre 10 de 2021

Autor para correspondencia:
Dra. Juanita López
juanita.lopez96@hotmail.com

DOI
10.31260/RepertMedCir.01217372.1146

ABSTRACT

Introduction: In 1917, Constantin von Economo reported multiple cases of neurological manifestations secondary to the Spanish flu pandemic. He classified them into three main clinical forms: somnolent-ophthalmoplegic, mutism and hyperkinetic, causing sequelae resembling Parkinson's disease. **Objective:** to present a case of a recent appearance rare disease entity, in Cali Colombia, receiving appropriate management in the Intensive Care Unit (ICU). **Case presentation:** 9-year-old patient presenting with limb muscle weakness, dysarthria and somnolence, evidencing progressive neurological deterioration requiring admission to the ICU for management. A diagnosis of encephalitis lethargica (EL) was made by the attending multidisciplinary team and management with plasmapheresis and immunosuppression was started, obtaining significant improvement. **Discussion and conclusions:** as the prevalence is low, the diagnosis requires a high level of suspicion in cases presenting with infectious conditions prior to the development of symptoms, since it is considered an autoimmune cross-reaction against substantia nigra antigens. Alterations in brain imaging or in cerebrospinal fluid cytometry may be found in some cases. Management with methylprednisolone pulse therapy and filtration plasmapheresis provides significant improvement with a decrease in future sequelae.

Key words: encephalitis lethargica, Spanish fever, autoimmunity, von Economo.

© 2022 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La encefalitis letárgica o de von Economo es una enfermedad neuropsiquiátrica de posible etiología autoinmune descrita por primera vez en 1917 por el médico rumano Constantino von Economo, tras la aparición de múltiples casos secundarios a la pandemia de gripe española que tuvo lugar entre 1918 y 1920, causada por el virus de influenza A, subtipo H1N1, con una mortalidad de más de 40 millones de personas a nivel mundial.¹ Sin embargo se han descrito casos donde existe seroconversión a diversos virus como Coxsackie B3, el de la encefalitis japonesa, el de St. Louis, el del Herpes humano tipo 8, el virus del Nilo Occidental y Polio virus, como también el Streptococcus del grupo A.² von Economo enfatiza en que estos casos registrados pueden no ser los primeros, puesto que se tiene reporte de epidemias con manifestaciones clínicas similares, pero que no recibieron interés clínico en el momento, como fueron: 1673-75 la fiebre comatosa (Sydenham), 1712 la enfermedad del sueño de Tubinga, 1890 la Nona en el norte de Italia, 1915 en el frente francés de Verdún (Cruchet) y en Rumania (Urechia).³ Posterior a la pandemia, alrededor de 1920 la incidencia de casos se redujo de manera considerable, aunque en el último centenio siguieron informándose casos esporádicos en forma no tan significativa como en 1918.⁴

Inicialmente se describieron tres formas de la enfermedad, la primera caracterizada por somnolencia y oftalmoplejía que debutaba con un cuadro gripal, después el paciente se tornaba confuso y con somnolencia excesiva. Al examen físico se encontraban signos oculares como nistagmos, oftalmoplejía, crisis oculógiras, que con el paso de semanas podía llevar a un estado estuporoso y entrar en coma. La segunda forma descrita consiste en mutismo, acinesia de instauración aguda que en ocasiones presentaba estados

catatónicos o de estupor. Por último se tiene una forma hiperkinética, caracterizada por alucinaciones visuales, inquietud motora, manía y discinesias.⁴

Se describen secuelas para las 3 formas clínicas, siendo la más común el parkinsonismo con manifestaciones como crisis disquinético-distónicas y oculógiras, así mismo predominio rígido acinético bilateral con cierta simetría; cabe recalcar que dicha secuela puede ser aguda y cursar con el cuadro o debutar posterior a una latencia asintomática comprendida entre meses o años.³

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 9 años sin antecedentes de importancia que ingresó con cuadro clínico de 5 días de evolución consistente en alzas térmicas de 38-39°C, odinofagia, dolor en el cuerpo, pérdida de peso de 3 kilos. En la primera consulta se consideró el diagnóstico de amigdalitis y se ordenó penicilina benzatínica y acetaminofén. Al ingreso la paciente estaba hipoactiva y a las 2 horas presentó deterioro de la función neurológica, disminución de la fuerza en extremidades 3/5, sin sostén de tronco, disartria y somnolencia para lo cual se tomaron estudios (**tabla 1**). La tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo informo línea media central, sistema ventricular y surcos cerebrales de amplitud y configuración normales con preservación de la diferenciación entre la sustancia gris y blanca. No se observaron colecciones epidurales, subdurales ni signos de hemorragia subaracnoidea. Lo valorable de la fosa posterior, el tallo, el cuarto ventrículo y cerebelo eran de aspecto usual. Las mastoides, las órbitas y los senos paranasales presentan aspecto usual, sin realces anormales con el contraste. En el citoquímico el líquido cefalorraquídeo (LCR) era incoloro, sin glóbulos blancos ni

Tabla 1. Resultado de paraclínicos

Serologías	- IgM e IgG para dengue, negativo - IgM e IgG para leptospira negativo - IgM para citomegalovirus negativo con IgG positivo - IgM para Epstein-Barr positivo - IgG para rubeola positivo
Pruebas para hepatitis	- Antígeno de superficie de hepatitis B negativo - IgM para hepatitis A negativo - Anticuerpos hepatitis B reactivo - Anticuerpos totales para hepatitis A: no reactivo.
Otras pruebas infecciosas	- Prueba rápida para Streptococcus beta hemolítico grupo A - ASTOS 400 (valor de referencia en niños <150 UI/mL) - Drepanocitosis negativo - Anticuerpos heterófilos positivos
Pruebas de inmunodeficiencia	- Virus de inmunodeficiencia humana negativo - Virus linfotrópico de células T humanas negativo. - Complemento C3 129, complemento C4 25.6 (valores de referencia C3: 88 – 201 mg/dL, C4: 15-45 mg/dL) - IgE 53.99, IgM 200, IgG 1852 e IgA 431 (valores de referencia IgG 779-1.456 mg/dL, IgM 35-132 mg/dL, IgA 12-108 mg/dL, IgE 0-170mg/dL)
Pruebas reumatológicas	- Anti-DNA negativo - ANAS 1/80 - Sm: 4 U, SS-A: 3 U, SS-B: 6 U y RNP: 4 U - Anticuerpo lúpicos cardioplipina negativo - IgM anticuerpo cardioplipina negativo - IgG anticuerpo cardioplipina negativo - IgM beta 2 glucoproteína negativo - Beta 2 glucoproteínas IgG negativo - Anticuerpos anti NMDAR negativos

Fuente: los autores.

rojos, glucosa 67 mg/dL y proteínas 18.3 mg/dL. Además se realizó con sistema automatizado de detección por reacción en cadena de polimerasa Multiplex anidada por sistema FilmArray™ Meningitis/Encephalitis panel (Biomérieux, FilmArray™ 2.0, Marcy-L'Étoile, Francia), un método de amplificación, detección y análisis de ácidos nucleicos con resonancia magnética cerebral y electroencefalograma en vigilia, ambos dentro de parámetros normales.

La paciente presentó deterioro neurológico y se trasladó a la UCI en donde se inició plasmaféresis y pulsos de metilprednisolona ante la sospecha de encefalitis del tallo cerebral con Fisher-Bickerstaff. Sin embargo, por persistencia de mutismo, amimia y afasia motora de Broca, se diagnosticó encefalitis letárgica de von Economo acinética secundaria a infección respiratoria de la vía aérea superior por *Streptococcus spp* de posible etiología inflamatoria y autoinmune.

DISCUSIÓN

La encefalitis letárgica es una rara enfermedad cuya mayor incidencia es en edad pediátrica y adolescencia, con un pico entre los 10 y 39 años, sin embargo se observa gran afectación entre los 10 y 19 años, estando esta última población en riesgo dada la susceptibilidad inmunológica como se observa en la **figura 1**.²

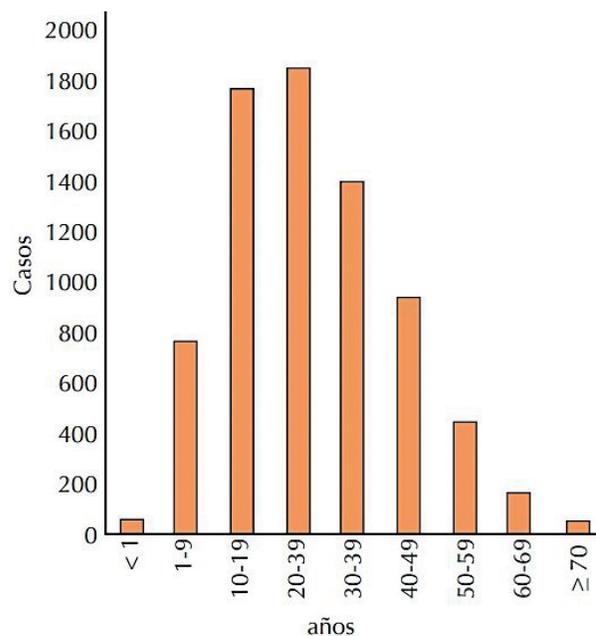


Figura 1. Incidencia de encefalitis de von Economo según edad (1915- 1937). Tomado de Caparo R. *Encefalitis autoinmunes. Un nuevo diagnóstico para una antigua enfermedad* Rev. Enfermedad actualización en neurología infantil V. Buenos Aires, 2018;78(Supl. II):88-93.

El término encefalitis hace referencia a múltiples entidades que se manifiestan como proceso inflamatorio del encéfalo con síntomas similares como cambios en el comportamiento, alteraciones neurológicas, amnesia, movimientos anormales o convulsiones.⁵

En la última década ha surgido la etiología “autoinmune”, no quiere decir que en el pasado no existiera, sino que su desconocimiento la tuvo en la sombra dado su pobre diagnóstico imagenológico, clínico y características del LCR. Hoy día existen dos ampliamente descritas, la relacionada contra la unidad A del receptor N- metil D- aspartato (NMDA) del glutamato y contra el receptor GABA_B, que se asocian con procesos tumorales subyacentes o episodios infecciosos previos.⁵

Dentro de la fisiopatología de la autoinmunidad se tienen los anticuerpos que atacan estructuras de la superficie neural y la de tipo celular que compromete estructuras intracitoplasmáticas, desencadenando anormalidades estructurales y lisis de la célula, originando los síntomas descritos. La fisiopatología de la encefalitis de von Economo se desconoce. Se atribuye a anticuerpos formados frente a patógenos infecciosos sean virales o bacterianos que tienen afinidad por la sustancia nigra, formada por células oscuras pigmentadas productoras de dopamina, el principal neurotransmisor modulado por ganglios de la base para lograr el control y planeación de movimientos a través de la vía talámica-cortico-basal.⁶

Existen descripciones histológicas realizadas por Lea-Plaza y Tello, en donde anotan tres mecanismos fisiopatológicos diferentes relacionados con la lesión encefálica: infiltrados perivasculares (linfocitos en adventicia), nódulos inflamatorios parenquimatosos (también ricos en linfocitos) y neuronofagia.^{7,8} En esta encefalitis se han descrito tres presentaciones clínicas: 1) *somnolencia-oftalmopléjica* cuyo inicio se caracteriza por febrícula, malestar general y síntomas respiratorios altos, luego se inicia la fase de somnolencia progresiva hasta caer en sueño profundo del cual es fácil despertar aunque recae en fase de sueño una vez desaparece el estímulo. Adicional se describe parálisis de músculos oculares, en especial de los rectos interno y externo, asociada con ptosis palpebral y diplopía. La rigidez posterior es transitoria y en ocasiones cursa con hipotonía⁹; 2) *hipercinética* cuyo síntoma principal es el síndrome de “piernas locas” caracterizado por contracciones musculares involuntarias con un trasfondo ansioso. Se observa también insomnio o alteraciones en el patrón sueño-vigilia. Se inicia de una forma más súbita que la anterior con dolor en espalda, cuello y estado mental frenético. A pesar de no compartir muchas similitudes con el estado de somnolencia, lo que se observa es alteración en el patrón de sueño que indica compromiso extenso del encéfalo⁹; y 3) *acinética-amiostática* que es la menos común pero se ha asociado con secuelas graves en el futuro, lo cual von Economo denominó “parkinsonismo” dada la semejanza con el síndrome descrito por James Parkinson en 1817. Cursa con diplopía,

alteración del patrón sueño-vigilia, ptosis y debilidad en músculos oculares.⁹

Dentro de las secuelas se describe el parkinsonismo posencefálico que a diferencia del Parkinson no cursa con el temblor característico de “cuenta monedas”, tiene un inicio súbito y afecta a toda la población inclusive la pediátrica.⁹

El diagnóstico exige una gran sospecha clínica e indagar por antecedente de infección de vías respiratorias o tejidos blandos, conocer las formas de manifestación y principalmente entender que dada su etiología autoinmune es un diagnóstico de exclusión.

En 1987 Howard y Less describieron cuatro pacientes con cuadros encefálicos muy similares a los de von Economo, que gracias a los estudios imagenológicos y electroencefalográficos muestran que el compromiso de la corteza neural es más amplia al conocido en 1917. Proponen siete criterios mayores para el diagnóstico de encefalitis de aparición aguda o subaguda siendo necesarios al menos tres de los siguientes: a) signos de daño de los ganglios basales, b) crisis oculogiras, c) oftalmoplejía, d) comportamiento obsesivo-compulsivo, e) mutismo acinético, f) irregularidad respiratoria central y g) somnolencia, inversión del sueño o ambos.¹⁰

En cuanto a los estudios de imágenes se ha encontrado de gran utilidad la resonancia magnética. Como se describió antes existe afectación bilateral de la sustancia nigra por lo cual en la RMN se observan signos de despigmentación con cambios bilaterales en la sustancia nigra sugestivos de un proceso muy agudo, tres semanas más tarde aparecen lesiones hipointensas inusuales con bordes de alta señal en imágenes de T1 ponderado que se consideran secundarias al atrapamiento iónico paramagnético (Arrazola E, Sauri S, González D, 2014). En secuencia en T2 se observa una hiperintensidad de estructuras diencefálicas (tálamo) y de los núcleos grises subcorticales (lenticulares, estriado).¹¹

Dada que la aparición de la enfermedad ocurrió en una época cuando la medicina general tenía pocos instrumentos e implementos, el tratamiento inicial para la encefalitis constaba de soporte nutricional y vigilancia neurológica, así mismo existían medidas específicas pero de dudosa utilidad como aplicación de corriente eléctrica, sustancias alcanforadas y uso de urotropina.¹² La medicina moderna ha permitido utilizar medicamentos inmunosupresores y nuevas terapias de filtración sanguínea como la plasmaféresis con resultados satisfactorios, lo cual sustenta aún más su etiología autoinmune.

CONCLUSIONES

La encefalitis autoinmune de von Economo es una patología antigua, a la cual se le han atribuido muchas muertes a lo largo de la historia y aunque en la actualidad su incidencia es baja, es importante tenerla en cuenta para lograr un diagnóstico clínico oportuno. Tiene diferentes formas

clínicas de presentación las cuales pueden dejar secuelas permanentes que alteran en gran medida la calidad de vida. Es importante indagar sobre los antecedentes clínicos en especial las infecciones previas por los microorganismos descritos, ya que son claves para el diagnóstico diferencial con otras encefalitis que cursan con un cuadro clínico muy similar al de esta enfermedad. Los estudios de imágenes en especial la resonancia magnética son de gran utilidad en el diagnóstico de esta patología. Los medicamentos inmunosupresores y las terapias de filtración sanguínea con plasmaféresis son la mejor opción terapéutica reduciendo la mortalidad y las complicaciones.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Pulido S. La Gripe Española: la pandemia de 1918 que no comenzó en España [Internet]. *Rev. Gaceta médica*; 2018 [citado septiembre 2020]. Disponible en: <https://gacetamedica.com/investigacion/la-gripe-espanola-la-pandemia-de-1918-que-no-comenzo-en-espana-fy1357456/>
2. Caparo Oblitas R. Encefalitis autoinmunes. un nuevo diagnóstico para una antigua enfermedad. *MEDICINA (Buenos Aires)*. 2018;78(Supl. II): 88-93
3. Salamano R. Encefalitis de von Economo (Encefalitis letárgica o epidémica). Una enfermedad misteriosa. *Arch. Med Int.* 2015;37(3):154-157.
4. Uribe CS, González AL, González P. La encefalitis letárgica de von Economo y la pandemia de la gripe española en Bogotá y Medellín: reseña histórica cien años después. *Biomédica*. 2019;39:8-16. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i1.4677>
5. Collao-Parra JP, Romero-Urra C, Delgado-Derío C. Encefalitis autoinmunes: criterios diagnósticos y pautas terapéuticas. *Rev. Méd. Chile*. 2018;146(3):351-361. <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872018000300351>
6. Mariño N, Triana J, Nieto Víctor, et al. Encefalitis autoinmune. Experiencia de una serie de casos. *Repert Med Cir.* 2019;28(1):45-54. <https://doi.org/10.31260/RepertMedCir.v28.n1.2019.876>
7. Tello M. Consideraciones sobre la encefalitis letárgica. Santiago de Chile: Editorial Imprenta Comercial; 1921.
8. Lea-Plaza H. Lección inaugural del curso de clínica neurológica. Santiago de Chile: Imprenta Chile; 1926.
9. Arrazola-Cortés E, Sauri-Suárez S, González-Bustamante D, Meza-Dávalos E. Encefalitis letárgica: ¿enfermedad o síndrome? Actualidades en la etiopatogenia de la enfermedad de Von Economo. *Med Int Méx.* 2014;30(1):73-87.
10. Howard RS, Lees AJ. Encephalitis lethargica: a report of four recent cases. *Brain*. 1987;110(Pt 1):19-33. doi: 10.1093/brain/110.1.19.
11. Dale RC, Church AJ, Surtess RA, Lees AJ, Adcock JE, Harding B, et al. Encephalitis lethargica syndrome: 20 new cases and evidence of basal ganglia autoimmunity. *Brain*. 2004;127(Pt1):21-33. doi: 10.1093/brain/awh008
12. Venegas-Francke P. Encefalitis letárgica. La epidemia en los albores de la neurología. *Rev. Neurol.* 2019;68(2):82-88. <https://doi.org/10.33588/rn.6802.2018259>

