

ENCEFALOPATÍA NECROTIZANTE AGUDA DE LA INFANCIA. DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES: PRESENTACIÓN DE CASO

Acute Necrotizing Encephalopathy of Childhood. Diagnosis by Images: Case Report

Said Saab¹

Juan Bautista Torres²

Saray Serrano³

Norma Rodríguez³



Palabras clave (DeCS)

Encefalopatías
Imagen por resonancia magnética
Cerebro
Enfermedad aguda

Key words (MeSH)

Brain diseases
Magnetic resonance imaging
Cerebrum
Acute disease

Resumen

La historia de la encefalopatía necrotizante aguda de la infancia (ANEC) o ANE por sus siglas en inglés (*acute necrotizing encephalopathy of childhood*), ha evolucionado a lo largo del tiempo. Primero se pensó que era de origen viral, pero recientemente se ha encontrado asociación con la mutación del gen RANBP2 en una forma familiar de tipo autosómico dominante. Su mortalidad es alta y las secuelas neurológicas recidivantes son bastante severas, aunque con el desarrollo de nuevas técnicas de diagnóstico y tratamiento precoz, estas no son tan graves como se creía. Por esto, el radiólogo debe conocer esta entidad y diagnosticarla precozmente con el fin de iniciar el tratamiento y darle el soporte que estos pacientes necesitan para disminuir las secuelas neurológicas que se pudieran presentar. Esta revisión de un caso se hace con el fin de orientar a los radiólogos y médicos en general al diagnóstico basado en las imágenes de esta poco frecuente, pero importante enfermedad.

Summary

The history of the acute necrotizing encephalopathy of childhood (ANEC), has evolved over time. At first it was thought to be secondary to a viral origin, but an association has recently been found with familial autosomal dominant form due to mutations in the RANBP2 gene. Their mortality is high and relapsing neurological sequelae are quite severe, but with the development of new techniques for early diagnosis and treatment, these are not as severe as previously thought. For this reason, the radiologist should know this entity and diagnose early in order to start treatment and give support that these patients need to reduce neurological damage that could arise. This review of a case based on images is performed in order to guide radiologists and physicians to diagnose this important but rare disease.

Caso clínico

Paciente femenina de 4 años de edad, procedente de Barranquilla (Atlántico), previamente sana, sin antecedentes patológicos, con esquema de vacunación completo, quien presentó un cuadro clínico de 36 horas de evolución caracterizado por picos febriles de 40 °C, asociado a vómitos en proyectil, con posterior pérdida súbita de la conciencia, con automatismo

respiratorio, persistencia de la fiebre y deposiciones diarreicas.

Una tomografía computarizada (TC), realizada en otra institución, mostró compromiso bilateral de los tálamos con áreas de baja señal, sin ninguna otra alteración. La paciente fue hospitalizada en la unidad de cuidados neonatales, por el deterioro de su estado de conciencia, desconectada del medio, sin respuesta a



¹Radiólogo, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia. Cediul Imágenes Diagnósticas. Barranquilla, Colombia.

²Médico, residente de tercer año de Radiología e Imágenes Diagnósticas de la Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia. Cediul Imágenes Diagnósticas. Barranquilla, Colombia.

³Radióloga, Cediul Imágenes Diagnósticas. Barranquilla, Colombia.

estímulos, pero con signos vitales aceptables. Se inició el ejercicio diagnóstico para determinar si se trataba del Síndrome de Guillain-Barré o de meningitis. Se inició manejo con ceftriaxona.

Se practicaron estudios de laboratorio que mostraron leucocitosis, pruebas de función hepática, ALT y AST ligeramente aumentadas y bilirrubinas normales; punción lumbar que mostró aumento de las proteínas (113 mg/dl), y prueba de amonio en sangre cuyos valores fueron normales.

Por deterioro neurológico y alteración de los signos vitales, oxígeno-dependencia, hipotonía generalizada y rigidez distal, se solicitó un estudio por resonancia magnética cerebral (RM) que se practicó en nuestra institución, con los siguientes hallazgos:

En ambos tálamos se observaron lesiones de alta señal en secuencias con información T1 y T2, redondeadas, bien delimitadas, con realce con el medio de contraste, con dimensiones de 26 × 23 mm (figuras 1 a, b y d).

También se encontraron lesiones de las mismas características a la altura del puente (figuras 2 a y b), así como compromiso del cerebelo en su porción medial (figuras 2 c y d). No se observó edema vasogénico ni citotóxico, y el sistema ventricular tenía tamaño

y configuración normales (figura 3). En las secuencias de difusión se identificó restricción al movimiento de las moléculas de agua.

Se le dio un puntaje de gravedad de 8 sobre 9 según la escala de severidad de Yamamoto y colaboradores (1): 3 puntos debido al shock, 2 puntos por lesiones en el tallo cerebral, 2 puntos por ser mayor de 48 meses de edad y 1 punto por la elevación de las proteínas en el LCR por encima de 60 mg/dl, lo cual predice un pobre desenlace de la paciente con secuelas graves.

Se diagnosticó encefalopatía necrotizante aguda de la infancia. Se solicitaron exámenes inmunológicos (Epstein-Barr VCA [antígenos de cápside viral] IgM) y de virología (Herpes I anticuerpos IgM, Herpes II ACS IgM) con resultados negativos. No se solicitaron otras pruebas genéticas ni inmunológicas.

La evolución de la paciente ha sido lenta, ha ido recuperando paulatinamente su estado de vigilia luego de aproximadamente un mes de haber iniciado los síntomas, presenta movimientos leves de los miembros superiores e inferiores y movimientos oculares espontáneos, pero persiste desconectada del medio que la rodea. Las condiciones generales físicas de la paciente mejoraron, sin embargo su estado neurológico se mantiene igual. Se decidió en junta médica dar el alta hospitalaria.

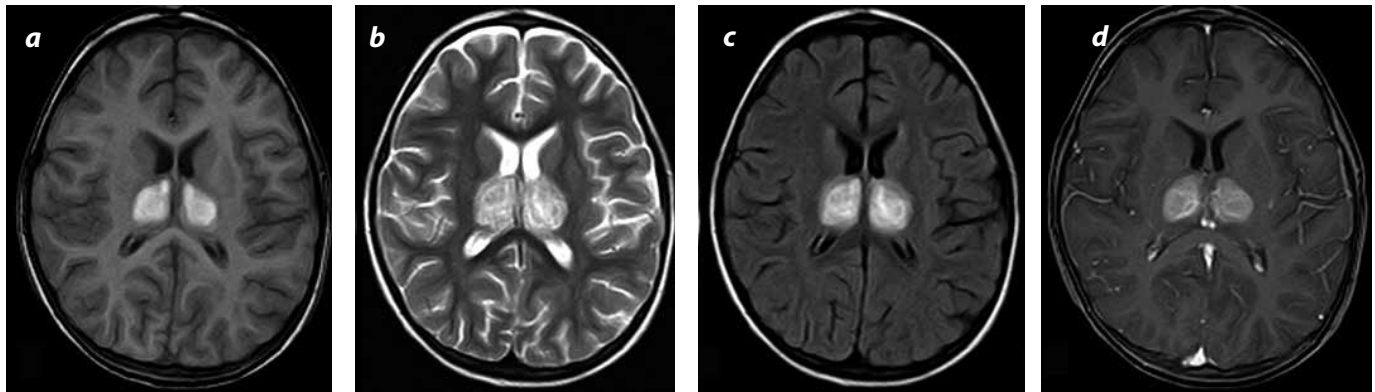


Figura 1. Cortes axiales a la altura de los tálamos. a) Imagen con información T1; b) con información T2; c) secuencia FLAIR con información T2; d) con administración de medio de contraste. Nótense las lesiones que afectan ambos tálamos con alta señal en imágenes con información T1, secundarias a hemorragia en dicha zona, de alta señal con información T2, con pequeñas áreas de baja señal en su interior, más evidentes en el centro (c) y que realzan con el medio de contraste.

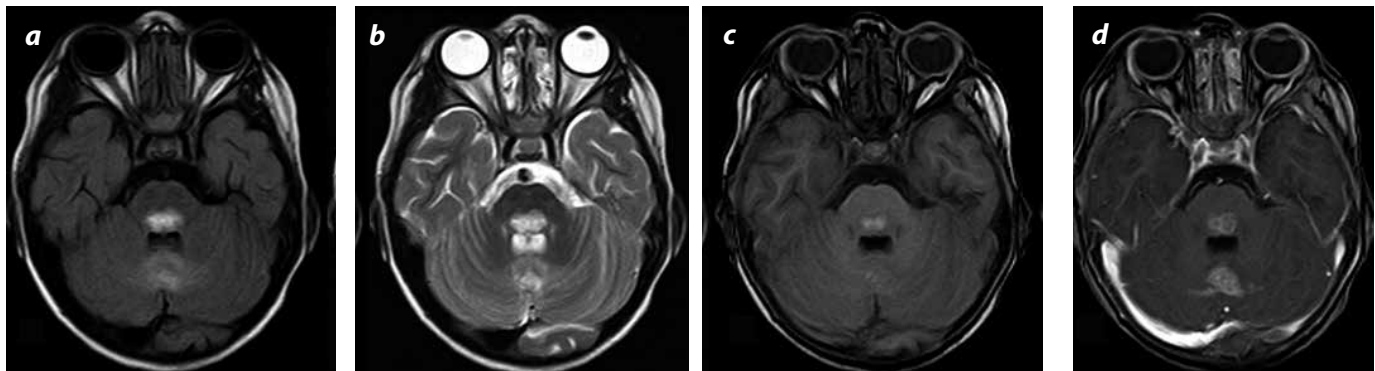


Figura 2. Cortes axiales en el cerebelo y el puente. a) Secuencia FLAIR con información T2; b) imagen con información T2; c) imagen con información T1; d) después de la administración de gadolinio: lesiones bilaterales de las mismas características a las descritas en el tálamo.

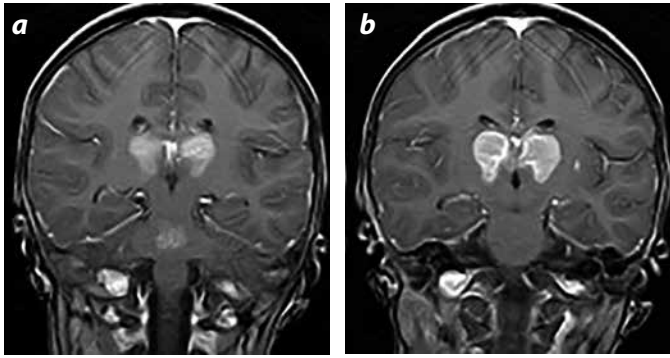


Figura 3 a y b. Imágenes coronales después de la administración del medio de contraste; lesiones bilaterales, con realce, en el tálamo y en el puente.

Discusión

La encefalopatía necrotizante aguda de la infancia (ANEC por su nombre en inglés *acute necrotizing encephalopathy of childhood*) es una alteración neurológica rara, presuntamente por infección del sistema nervioso (2), descrita por primera vez por Mizuguchi y colaboradores (3). Su incidencia es desconocida en razón a la variabilidad de la presentación clínica y a las dificultades para llegar al diagnóstico patológico documentado. Hasta el 2006 se han reportado más de 240 casos, predominantemente en Japón, Taiwán y Corea, 6 en América del Norte, 10 en Europa, 1 en Arabia Saudita y casos esporádicos en otros países (4-6). Las tasas de mortalidad alcanzan el 30 %, y grave discapacidad neurológica en el 15 % de los sobrevivientes (3). Estos casos ponen de manifiesto la contribución genética a la ANEC, la posibilidad de recurrencia y el potencial para mejorar el resultado con una fuerte intervención temprana.

Esto se contrasta con estudios recientes como los publicados por Kim y colaboradores, quienes informaron una disminución en la morbimortalidad y en las secuelas de esta entidad (5,7).

Se sabe que la ANEC es un trastorno neurológico devastador y rápidamente progresivo, que se presenta en niños sanos, con edades comprendidas entre 5 meses y 11 años, después de infecciones virales comunes (respiratorias o gastrointestinales), aunque ahora se cree que esta enfermedad más probablemente se debe a procesos inmunológicos o metabólicos (4,8); sin embargo, la etiopatogenia continúa siendo desconocida. Típicamente se pensaba que la ANEC era esporádica y no podía repetirse en un individuo (7). Sin embargo, estudios realizados por Elysa y colaboradores (8) y Neilson y colaboradores (10), describen una mutación con cambio de sentido (*missense mutation*) en el gen que codifica la proteína RanBP2 (proteína de unión RAN-2), en el cromosoma 2q11-13, asociado a una forma familiar con penetración incompleta, con una herencia autosómica dominante (ANE1) (8-10). Hasta el 2014 solo se han informado 16 casos familiares.

En imágenes diagnósticas se caracteriza por múltiples lesiones simétricas en el tálamo, en el putamen, en la sustancia blanca cerebral y cerebelosa y en el tegmento del tallo cerebral; cuando este último se encuentra ampliamente afectado sugiere un curso fulminante de la enfermedad. En los casos familiares se encontró que las lesiones en el SNC son más diseminadas que en el ANEC clásico, incluyendo lesiones en la médula espinal (10,11). El curso clínico de la ANEC es grave, con un rápido inicio de convulsiones en el 40 % de los casos, alteración de la conciencia en el 28 %; el 20 % presentan vómito y grados variables de disfunción hepática, sin hiperamonemia. La ausencia de células inflamatorias en el parénquima cerebral afectado es característica, lo que diferencia esta enfermedad de las entidades

más comunes, como la encefalomiелitis diseminada aguda y la encefalitis hemorrágica aguda (1,6). Desde el punto de vista patológico, las lesiones muestran edema, hemorragia petequial y necrosis (1,13). Recientemente Neilson y colaboradores propusieron unos criterios clínico-radiológicos para su diagnóstico que también incluyen la forma familiar (tabla 1) (10).

Tabla 1. Criterios de Neilson para el diagnóstico de ANEC y de ANE 1

	ANEC	ANE1
Presentación clínica	Encefalopatía aguda 1-3 días luego de una enfermedad febril. Requiere: Deterioro de la conciencia (coma) Apoyo: Convulsiones	Episodio previo de encefalopatía, seguido de fiebre con o sin hallazgo de ANEC. Historia familiar de ANEC o hallazgos neurológicos agudos seguidos de fiebre (en primer grado de consanguinidad)
Laboratorios	Aumento de las transaminasas séricas (variable)	
LCR	Ausencia de pleocitosis Aumento de las proteínas	
RM	Lesiones focales múltiples, simétricas. Requiere: Compromiso bilateral del tálamo. Apoyo: Sustancia blanca periventricular, cápsula interna, putamen, tallo cerebral, cerebelo.	Lesiones: Lóbulo temporal medial, corteza insular, <i>clausstrum</i> o cápsula externa bilateralmente. Amígdala, hipocampo, cuerpos mamilares. Cordón espinal.

Fuente: Neilson (10).

Wong y colaboradores elaboraron un sistema de puntuación basándose en las imágenes obtenidas por medio de la RM, en la cual se encontró que hay una correlación significativa y positiva entre los hallazgos de RM característicos y el resultado clínico de los pacientes con ANEC (14), lo cual permite predecir el deterioro clínico y las posibles secuelas. Yamamoto y colaboradores desarrollaron un puntaje de gravedad para predecir la evolución en pacientes con ANEC; se basaron en los ítems que pueden ser medidos al inicio de la enfermedad para correlacionarlos posteriormente con el resultado clínico; sin embargo, aún se requiere desarrollar tratamientos más eficaces para los pacientes de alto riesgo (tablas 2 y 3) (1).

Tabla 2. Puntaje de gravedad ANEC

Ítem	Puntos
Shock	3
Lesión en tallo cerebral	2
Edad: mayor de 48 meses	2
Plaquetas <100 000 µL	1
Proteínas en LCR > 60 mg/dl	1

LCR: Líquido cefalorraquídeo

Nota: Cada ítem, si está presente, otorga la cantidad de puntos señalada en la tabla, de lo contrario no otorga ninguno.

Tabla 3. Clasificación del riesgo

Clasificación	Puntaje
Bajo riesgo	0 a 1
Mediano riesgo	2 a 4
Alto riesgo	5 a 9

Diagnóstico por imágenes

Resonancia magnética (RM)

En la mayoría de los casos de ANEC existen múltiples lesiones simétricas que muestran prolongación de los tiempos de relajación en imágenes con información T1 y T2 en el tálamo y alta señal en secuencia FLAIR; con frecuencia se acompañan de lesiones en el putamen, en la sustancia blanca cerebral y cerebelosa y en el tegmento del tallo cerebral, pudiendo también presentar restricción en la secuencia de difusión, y transformación hemorrágica. Estos hallazgos pueden ser muy extensos. El distintivo en neuroimágenes es el compromiso simétrico y multifocal con lesiones que necesariamente involucran al tálamo (3,15).

Las lesiones con cavitación se definen como aquellas que tienen un borde bien delimitado, homogéneo y con marcada baja señal en las imágenes con información T1 y de la misma intensidad que la del LCR en las imágenes ponderadas con información T2 (13).

El realce con el medio de contraste en forma de anillo normalmente se desarrolla en torno a las áreas hemorrágicas en la segunda semana de la enfermedad. La hemorragia se produce principalmente en la región central, en la profundidad de la sustancia gris, pero no en la sustancia blanca cerebral (13).

Tomografía computarizada (TC)

En una TC, se observan lesiones talámicas bilaterales de baja densidad, con afección de otras áreas como el putamen, hemisferios cerebrales, cerebelo y tronco cerebral (16).

La hemorragia intracraneal y la cavitación también se pueden ver y están asociados a un peor pronóstico (17).

Diagnósticos diferenciales

Antes hacer un diagnóstico definitivo de ANEC se deben tener en cuenta otras posibilidades, aunque el diagnóstico diferencial es limitado. La acidosis láctica no es un hallazgo clásico de la ANEC. En consecuencia, los diagnósticos diferenciales incluyen (17):

- Encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM).
- Síndrome de Leigh asociado a hipoglicemia, hiperamonemia y acidosis láctica.
- Síndrome de Reye asociado a hipoglicemia, hiperamonemia y acidosis láctica.
- Los diagnósticos diferenciales se resumen en la tabla 4.

Tabla 4. Diagnósticos diferenciales de ANEC

	ANEC	ADEM	Síndrome de Leigh	Síndrome de Reye
Lesiones simétricas	Sí	No siempre	No siempre	
Predilección	Tálamo	Sustancia blanca		
Imagen	ADC	No ADC		Edema cerebral difuso
Células inflamatorias	No	Sí		
Diarrea	Más común			Sí
Convulsión	Más común			Sí
Prt LCR	Más común			Sí
Hiperamonemia	No		Sí	Sí
Hipoglucemia	No		Sí	Sí
Acidosis láctica	No		Sí	Sí
PF hepática alterada AST ALT	Sí Elevada Elevada			No
Otros		Responde a corticosteroides		

ANEC: Encefalopatía necrotizante aguda de la infancia (*Acute necrotizing encephalopathy of childhood*).

ADEM: Encefalomiелitis diseminada aguda (*Acute disseminated encephalomyelitis*).

PF: Pruebas de función hepática.

Fuente: Tomado de (1,3,6,13-20).

Tratamiento

Se basa en el soporte de los síntomas, con uso de corticosteroides, anticonvulsivantes, manitol, medicación antiviral, intervención con inmunomoduladores y suplementos metabólicos (13).

Conclusión

La ANEC es una enfermedad de evolución rápida, con una morbilidad elevada que progresa hasta el coma profundo con posteriores secuelas neurológicas graves, si no se detecta y se trata a tiempo. Las lesiones que involucren ambos tálamos pueden sugerir esta entidad y facilitar un diagnóstico temprano, lo que permite a los pediatras y neurólogos iniciar un tratamiento intensivo de soporte, medicación antiviral, intervención con inmunomoduladores y suplementos metabólicos, como esté indicado. Por lo tanto, si los radiólogos conocen las características clínicas e imaginológicas de esta enfermedad, podrán realizar un diagnóstico oportuno que conduzca a un tratamiento precoz en procura de disminuir las secuelas de esta entidad, aunque no se conozca con precisión si estas intervenciones puedan disminuir las secuelas graves.

Agradecimientos

Agradecemos al doctor Eduardo DeNubila L. y a Cediul S. A. por facilitarnos los equipos y la tecnología para desarrollar este caso interesante.

Referencias

1. Yamamoto H, Okumura A, Natsume J, et al. A severity score for acute necrotizing encephalopathy. *Brain Dev.* 2015;37:322-7.
2. Orpha.net [Internet]. 2014 [citado 2014 oct. 15]. Disponible en: www.orphanet/orphacom/cahiers/docs/ES/Lista_de_enfermedades_raras_por_orden_alfabetico.pdf.
3. Mizuguchi M. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a novel form of acute encephalopathy prevalent in Japan and Taiwan. *Brain Dev.* 1997;19:81-92.
4. Tabarki B, Thabet F, Al Shafi S, et al. Acute necrotizing encephalopathy associated with enterovirus infection. *Brain Dev.* 2013;35:454-7.
5. Mastroianni SD, Giannis D, Voudris K, et al. Acute necrotizing encephalopathy of childhood in non-Asian patients: report of three cases and literature review. *J Child Neurol.* 2006;21:872-9.
6. Protheroe SM, Mellor DH. Imaging in influenza a encephalitis. *Arch Dis Child.* 1991;66:702-5.
7. Kim JH, Kim IO, Lim MK, et al. Acute necrotizing encephalopathy in Korean infants and children: imaging findings and diverse clinical outcome. *Korean J Radiol.* 2004;5:171-7.
8. Marco EJ, Anderson JE, Neilson DE, et al. Strober Acute necrotizing encephalopathy in 3 brothers. *Pediatrics.* 2010;125:e693.
9. Salehiomran M, Nooreddini H, Baghdadi F. Acute necrotizing encephalopathy of childhood; a case report. *Iran J Child Neurol.* 2013;7:51-54.
10. Neilson DE, Adams MD, Orr CM, et al. Infection-triggered familial or recurrent cases of acute necrotizing encephalopathy caused by mutations in a component of the nuclear pore, RANBP2. *Am J Hum Genet.* 2009;84:44-51.
11. Cha Gon L, Ji Hye K, Munhyang L, et al. Clinical outcome of acute necrotizing encephalopathy in related to involving the brain stem of single institution in Korea. *Korean J Pediatr.* 2014;57:264-70. Epub 2014.
12. Wang HS, Kuo MF, Huang SC, et al. Choreoathetosis as an initial sign of relapsing of herpes simplex encephalitis. *Pediatr Neurol.* 1994;11:341-5.
13. Denier C, Balu L, Husson B, et al. Familial acute necrotizing encephalopathy due to mutation in the RANBP2 gene. *J Neurol Sci.* 2014;345:236-8.
14. Wong AM, Simon EM, Zimmerman RA, et al. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: correlation of MR findings and clinical outcome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27:1919-23.
15. Kumar S, Misra UK, Kalita J, et al. MRI in Japanese encephalitis. *Neuroradiology.* 1997;39:180-4.
16. Rezaee A, St-Amant M, et al. Acute necrotizing encephalitis of childhood [internet]. 2005 [citado 2015 oct. 15]. Disponible en: <http://radiopaedia.org/articles/acute-necrotising-encephalitis-of-childhood>.
17. Barkovich AJ. Toxic and metabolic brain disorders. En: *Pediatric Neuroimaging*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. pp. 76-189.
18. Harada M, Hisaoka S, Mori K, et al. Differences in water diffusion and lactate production in two different types of postinfectious encephalopathy. *J Magn Reson Imaging.* 2000;11:559-63.
19. DeLong GR, Glick TH. Encephalopathy of Reye's syndrome: a review of pathogenetic hypotheses. *Pediatrics.* 1982;69:53-63.
20. Ozdoba C, Pfenninger J, Schroth G. Initial and follow-up MRI in a case of early diagnosed Reye's syndrome. *Neuroradiology.* 1997;39:495-8.

Correspondencia

Juan Bautista Torres
Carrera 52B # 94-114, casa 15
Barranquilla, Colombia
juanbth.md@gmail.com

Recibido para evaluación: 12 de noviembre de 2014
Aceptado para publicación: 14 de abril de 2015