

Oftalmoplejía bilateral y meningoencefalitis asociada a influenza tipo A H1N1

Alda Rivara-Castro,¹ Jorge Martín Gaviria-Chucán,² Liliana Rodríguez-Kadota,³
José Hernández-Vizarreta,³ Evelyn Vanessa Mariños-Sánchez⁴

RESUMEN

Se presenta el caso de una mujer de 49 años inmunocompetente con episodio de infección respiratoria alta, durante la pandemia de influenza tipo A H1N1 que afectó a Perú. A las dos semanas, presentó cefalea aguda con trastorno de conciencia, signos meníngeos, midriasis asimétrica, blefaroptosis y oftalmoplejía total bilateral. El hemograma mostró leucocitosis con desviación izquierda. En el estudio inicial de líquido cefalorraquídeo se encontró pleocitosis moderada (predominio de linfomononucleares), hipoglicorraquia y proteinorraquia. Los últimos controles mostraron valores normales. Recibió terapia con ceftriaxona, ampicilina y corticoides. El test para influenza A H1N1 mediante PCR fue positiva. El diagnóstico fue cuadro de meningoencefalitis viral asociado a virus de la influenza tipo A H1N1. La paciente evolucionó con remisión total de cefalea y del trastorno de conciencia, y a los tres y medio meses mostró mejoría total de oftalmoplejía. Se destaca esta forma inusual y emergente de complicación neurológica asociada a la infección viral influenza tipo A H1N1.

PALABRAS CLAVE. Influenza tipo A H1N1, Meningoencefalitis, Midriasis arreactiva, Oftalmoplejía bilateral.

SUMMARY

During the pandemic of influenza A H1N1, which affects Perú, we present the case of an immunocompetent 49 year old woman with episodes of upper respiratory infection, which presented within 2 weeks with acute headache, disorder of consciousness, meningeal signs, asymmetric mydriasis, blepharoptosis and total bilateral ophthalmoplegia. The hemogram showed leukocytosis with left shift. The initial study showed CSF moderate pleocytosis (lymphomononuclears predominantly), with hypoglycorrhachia and proteinorrhachia. The latest controls showed normal CSF. He received therapy with ceftriaxone, ampicillin and corticosteroids. The test for influenza A H1N1 by PCR was positive. She was diagnosed with viral meningoencephalitis associated with Influenza A virus type H1N1. The patient evolved with complete remission of headache and consciousness disorder, and the 3 1/2 months improved total ophthalmoplegia. We emphasize this unusual shape emerging neurological complication associated with infection by influenza A virus H1N1.

KEY WORDS. Bilateral ophthalmoplegia. Influenza A H1N1. Meningoencephalitis. Mydriasis unresponsive.

INTRODUCCIÓN

En el año 1918, durante la Primera Guerra Mundial, la humanidad se vio afectada por una gigantesca epidemia de influenza, la que fue llamada ‘Gripe española’ y que se estima mató entre 20 y 50 millones de personas en el mundo.¹

1. Jefa del Departamento de Neurología, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) Essalud. Lima, Perú.
2. Jefe de la Unidad de Neurovasculares, HNERM Essalud. Lima, Perú.
3. Médico asistente, HNERM Essalud. Lima, Perú.
4. Médico residentes de Neurología segundo año, HNERM Essalud. Lima, Perú.

Durante esta epidemia fue el neurólogo austriaco Constantin von Economo, de Viena, en 1917,² quien describiera por primera vez casos de encefalitis letárgica (EL), aunque por el mismo año, Cruchet y col.,³ de Burdeos, describiera con menos precisión, casos de 'encefalomielitis subaguda'.

En la EL se describieron tres formas clínicas como las más comunes: forma somnoliento-oftalmopléjica; forma hiperkinética, que presenta agitación, delirios, alucinaciones, movimientos coreicos o mioclonías; forma amiotático-acinética (o parkinsoniana), que produce un parkinsonismo progresivo. La EL es una inflamación aguda no hemorrágica de la sustancia gris, que afectan especialmente al tegmento mesencefálico y a los territorios vecinos. En la epidemia de 1918-1919 fueron frecuentes las formas somnoliento-oftalmopléjicas, mientras que en 1920-1921 dominaron las formas hiperkinéticas.^{4,6}

Con el advenimiento de esta última pandemia de influenza A H1N1, nuestro país, Perú, reportó según la OPS (Organización Panamericana de la Salud) una tendencia creciente del número de casos respiratorios.⁵ Presentamos a continuación el primer caso reportable de meningoencefalitis más oftalmoplejía bilateral asociada a influenza A H1N1 en Perú.

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 49 años inmunocompetente, sin antecedentes patológicos de importancia, cursa con episodio de odinofagia, disfonía, rinorrea, temperatura oral 39,5 °C, se automedicó con antipiréticos, analgésicos comunes con lo cual la sintomatología mejoró luego de dos días.

Dos semanas después de manera aguda presentó cefalea frontal, intensidad 10/10, asociada a fotofobia, náuseas, vómitos y fiebre. Acudió a emergencia, donde se le administró metamizol más dexametasona EV, con el que la cefalea disminuye en 90%. Sin embargo al día siguiente la cefalea persiste, asociándose a trastorno de conciencia, blefaroptosis bilateral inicialmente derecha y oftalmoplejía total, anisocoria con midriasis arreactiva y rigidez de nuca +++. Signos de Kerning y Brudzinko positivos, fuerza muscular conservada, hiperreflexia osteotendinosa, sin alteración de la sensibilidad.

En estudios de imágenes tiene tomografía axial computarizada (TAC) y Angiotom descripciones como normales.

En estudios analíticos realizados del líquido cefalorraquídeo (LCR) al ingreso a emergencia mostró 46 células/ml (10% polimorfonucleares, 90% linfomononucleares), 1 mg/dl glucosa, 135,5 mg/dl proteínas, Pandy +. Hemograma

con leucocitosis (21420) y desviación izquierda (7%). Gram no se observan gérmenes, cultivos para gérmenes comunes, hongos y BK negativos. Glucosa, creatinina, electrolitos séricos y examen de orina normales.

El cuadro clínico y los hallazgos en LCR fueron compatibles con una meningoencefalitis y se decide iniciar ceftriaxona, 2 g, EV, cada 24 h.

En los días siguientes la situación se agravó, la paciente estuvo soporosa, no respondía preguntas, pupilas poco reactivas. Añaden al tratamiento, ampicilina, 2 g, cada 6 h, EV; dexametasona, 8 mg, cada 8 h, y manitol, 150 ml, cada 4 h, y se decide nueva punción lumbar (dos días después de la primera), el LCR mostró 693 células/ml (15% polimorfonucleares, 85% linfomononucleares), 52 mg/dl glucosa, Pandy +. Gram no se observan gérmenes. Hemograma con leucocitosis (24 780) y desviación izquierda (8%). Prueba rápida para influenza negativo. Resto de exámenes dentro de límites normales.

A los tres días del ingreso, paciente refiere que cefalea ha cedido. Rigidez de nuca ++. Radiografía de tórax: refuerzo hiliar bilateral a predominio derecho. Durante su evolución clínica cursó con persistencia de cuadro oculomotor ya descrito, sin alteración del patrón de sueño ni de agudeza visual.

A los nueve días, se realiza prueba confirmatoria para virus influenza A H1N1 cuyas muestras fueron enviadas para su procesamiento al centro de investigación de la Marina norteamericana, PCR tiempo real positivo a virus influenza A H1N1. Resonancia magnética cerebral (a las dos y media semanas) sin alteraciones (Figura 1).

Se realizaron dos punciones lumbares más de control (Tabla 1). Prueba anticuerpo GQ, 11 (N = 1-10) con resultado positivo.

Aproximadamente al mes y medio de haber iniciado la enfermedad (agosto 2009) inicia recuperación de los movimientos oculares, en setiembre 2009 mejoría parcial a predominio derecho, y a los tres y medio meses (octubre 2009) recuperación total, como se objetiva en las fotos (Figuras 2-4).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La paciente descrita presentó un episodio compatible con una infección respiratoria superior, seguida a las 2 semanas de un cuadro compatible con una meningoencefalitis viral, que dejó como secuelas una oftalmoplejía, ptosis y midriasis bilateral, en el contexto de una infección corroborada por PCR en tiempo real de influenza A H1N1.

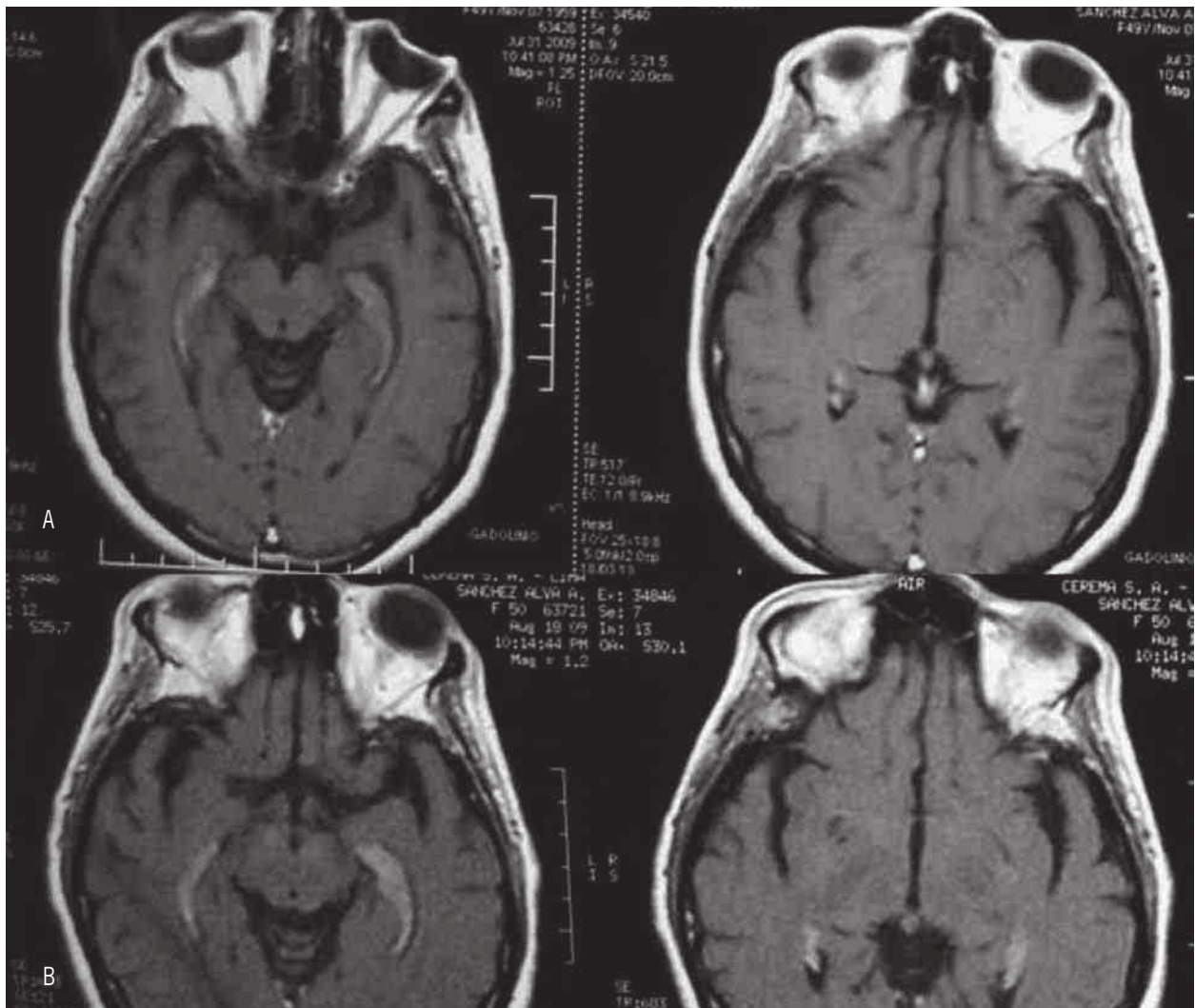


Figura 1. A) Julio 2009. B) Agosto 2009.

Nosotros proponemos que el cuadro clínico puede ser explicado por el virus de la influenza A H1N1. Tal como se describieron por primera vez cuadros clínicos similares durante la primera pandemia de influenza de 1918 por von Economo, lo cual es refrendado por la literatura, con la tríada diagnóstica: síndrome febril, letargia y trastornos oculomotores, pero muchos pacientes no tenían fiebre o presentaban formas incompletas.⁵⁻⁸

Según una revisión española de 120 casos de encefalitis letárgica por Corral-Corral y col., la EL se presentaba a cualquier edad, pero la mayoría se encontraban entre los 15 y 45 años, clínicamente presentaba un gran polimorfismo y la presentación clínica variaba en sucesivos brotes epidémicos y en diferentes regiones, los síntomas neurológicos más frecuentes fueron la alteración de pares

craneales, sobre todo oculomotores, trastorno del ritmo del sueño, alteración del estado mental o de conciencia, anomalías pupilares y trastornos del movimiento. Hubo una gran variabilidad de la presentación clínica y del curso evolutivo, predominando las formas somnoliento-oftalmopléjicas (46%). Un porcentaje significativo de pacientes presentaba formas incompletas en las que predominaba la somnolencia (6%) o la oftalmoplejía (7%). La afectación de los pares craneales, fundamentalmente los nervios oculomotores, era frecuente. Lo más común era la presencia de ptosis (53%), habitualmente asimétrica. En casi todos se refiere midriasis y alteración de reflejos pupilares. Se observó la existencia de otros trastornos autonómicos, como la presencia de taquicardia, bradicardia, estreñimiento o retención urinaria.^{6,8-9}



Figura 2.

El cuadro solía presentarse como un síndrome febril descrito por lo general como gripal, incluso varios días antes de los síntomas neurológicos, tal como lo describen Fernández-Sanz y Maraión, un cuadro gripal previo solo en 24% a 40% de sus pacientes, respectivamente. La fiebre era uno de los síntomas más frecuentes, en el 10% se definió un cuadro de rinitis o faringitis. Más de la mitad

de los pacientes referían cefalea (54%), pero solo en 11% se apreciaron signos meníngeos.⁸⁻⁹

En el cuadro de encefalitis de von Economo se describe líquido cefalorraquídeo (LCR) normal o con pequeñas elevaciones de células (linfocitos); pero nuestro cuadro ya descrito fue una meningoencefalitis viral de ahí las

Tabla 1. Resultados de Punción Lumbar

	12/07/09	14/07/09	21/07/09	10/08/09
Color	Incoloro	Incoloro	Incoloro	Incoloro
Aspecto	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente
Células	46	693	5	5
PMN	10%	15%	0	0
LMN	90%	85%	0	0
Proteínas	135.5		24.41	12.22
Glucosa	1mg/dl	52	66	61
Pandy	+	+	-	-
Gram	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Antic H. influenza B			Negativo	
Antic. S. pneumoniae			Negativo	
Antic. S. grupo B			Negativo	
Antic. N. meningitidis			Negativo	
Criptotest			Negativo	Negativo
Tinta china			Negativo	Negativo
Cultivo de gérmenes comunes				Negativo
Cultivo hongos				Negativo
Cultivo BK				Negativo
Vdrl LCR				Negativo
Papanicolao LCR				Negativo



Figura 3. Control al 11 setiembre

alteraciones en LCR que también fueron descritas por Fernández-Sanz E.^{5,8-9} Cabe resaltar que con el resultado del primer LCR de glucosa de 1 mg/dL, indujo a pensar inicialmente en un cuadro bacteriano, de ahí que se diera

tratamiento antibiótico, pero los posteriores resultados de punción lumbar eran compatibles con etiología viral, así que lo más probable fue que la hipoglucorraquia inicial fuese un error de laboratorio.



Figura 4. Control 14 de octubre

En los estudios de anatomía patológica de autopsias, Lafora y Palanca Fortín, concuerdan con los descritos por von Economo y otros autores, los cuales describen como lesiones más importantes las que se hallan en el mesencéfalo, que pueden explicar la diversidad del cuadro clínico y su predilección por los oculomotores.⁸⁻⁹ Pero estas no fueron visibles en la resonancia inicial y la de control, al mes.

Sin embargo, von Economo y otros científicos contemporáneos pensaron que el virus de la influenza de ese año no fue la causa de la encefalitis letárgica.⁴

El reciente descubrimiento y la identificación del virus influenza de 1918, por Taubenberger y colaboradores, han fallado en demostrar presencia de ARN de virus influenza en especímenes cerebrales archivados durante la epidemia de EL contribuyendo a la evidencia que la EL no fue una encefalitis invasiva por el virus. Además, los hallazgos de bandas oligoclonales intratecales y los efectos benéficos de los esteroides apoyan la hipótesis que la encefalitis letárgica pueda ser una enfermedad inmunomediada en algunos pacientes susceptibles genéticamente.⁴ El resultado positivo de la prueba anticuerpo GQ = 11 (N = 1-10) en esta paciente, apoya que el mecanismo plausible de originar el cuadro clínico es inmunomediado, ya que es positivo también en el síndrome de Fisher en el que existe oftalmoplejía. Una de las principales teorías que podría explicar esto, es la activación de la cascada de citocinas que genera edema cerebral.¹⁰

Por tanto, el cuadro neurológico presentado cumple con las características clínicas descritos por von Economo, que sea el virus influenza A H1N1 la causa directa o por mecanismos inmunomediados, no lo podemos confirmar

(pero nos apoyamos en este último mecanismo según lo sustentado), de ahí que precisemos que las secuelas iniciales de la meningoencefalitis de la paciente ocurrieron concomitantemente en el contexto de una infección por influenza A H1N1 demostrada por PCR (las cuales remitieron a los tres y medio meses).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zimmer SM, Burke DS. Historical perspective. Emergence of influenza A (H1N1) viruses. *N Engl J Med.* 2009;361:279-85.
2. Von Economo C. Encephalitis lethargica. *WienKlin Woch* 1917; 30: 581-5. Reproducido en Van Bogaert L, Theodorides J. Constatin Von Economo. The man and the scientist. Wien: Verlag der Osterreichischen Akademie der Wissenschaften; 1979. p. 79-84.
3. Cruchet R, Moutier F, Calmettes A. Quarante cas d'encéphalomyélite subaiguë. *Bull Mém Soc Méd Hôp Paris.* 1917;41:614-6.
4. Dale RE, Church AJ, Surtees RA, Lees AJ, Adcock JE, Harding B, et al. Encephalitis lethargica syndrome: 20 new cases and evidence of basal ganglia autoimmunity. *Brain.* 2004;127:21-33.
5. Andrawiss M, Becker-Barroso E. Pandemic influenza: a message for neurologists. *Lancet Neurology.* 2006;5:477-81
6. Dickman MS. von Economo encephalitis. *Arch Neurol.* 2001;58: 1696.
7. Actualización Regional. Pandemia (H1N1) 2009. Organización Panamericana de la Salud. URL:[http://www.redhum.org/archivos/pdf/ID_6033_YB_Redhum-Américas-Informe-Pandemia_\(H1N1\)_2009.Actualizacion_Regional-OPS-20090807.pdf](http://www.redhum.org/archivos/pdf/ID_6033_YB_Redhum-Américas-Informe-Pandemia_(H1N1)_2009.Actualizacion_Regional-OPS-20090807.pdf) [07.08/09].
8. Corral-Corral C, Quereda Rodríguez-Navarro. Síndromes postencefálicos en la literatura médica española. *Rev Neurol.* 2007;44:499-506.
9. Corral-Corral C, Rodríguez-Navarro Q. ¿Cómo fue la encefalitis letárgica en España? Análisis de los casos publicados entre 1918 y 1936. *Rev Neurol.* 2007;44:245-253.
10. Talan J. Two case reports of encephalopathy associated with H1N1. *Neurology Today.* 2010;10:6-7.

Correspondencia del autor

Dra. Alda Rivara
aldarivaras@hotmail.com
Teléfono: HNERM 265-4901/ 265-4904 Anexo 3080
Domicilio: 224-2010 / 992-765811