

## REPORTE DE CASO

# Encefalitis de Bickerstaff, síndrome o espectro de Fisher Bickerstaff, reporte de dos casos

JUAN CARLOS PÉREZ<sup>1</sup>, SERGIO ANDRÉS MATEUS<sup>2</sup>, JUAN MANUEL MOSQUERA<sup>2</sup>

### Resumen

La encefalitis de Bickerstaff es una entidad infrecuente de origen posinfeccioso, de presentación grave y con un curso clínico generalmente benigno, cuya diferenciación con el síndrome de Fisher aún no es clara y su asociación con el síndrome de Guillain - Barré está ya establecida. Presentamos dos casos atendidos en el Hospital Universitario San Ignacio.

**Palabras clave:** encefalitis de Bickerstaff, tallo cerebral, síndrome de Miller-Fisher, síndrome de Guillain-Barré.

### Title

Bickerstaff encephalitis/Fisher Bickerstaff syndrome, report of two cases

### Abstract

Bickerstaff encephalitis is a rare post-infectious origin disease, with an acute severe presentation form, but generally with a benign course, its differentiation from Fisher syndrome is unclear, and its association with Guillain - Barre syndrome is already established. We report two cases treated at the Hospital Universitario San Ignacio.

**Key words:** Bickerstaff encephalitis, Miller-Fisher syndrome, Guillain-Barre syndrome.

<sup>1</sup> Médico pediatra, neurólogo infantil, profesor asistente, Departamento de Neurociencias, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio.

<sup>2</sup> Médico residente III año de pediatría, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio.

## Presentación de los casos

### Primer caso

Se trata de un paciente de siete años de edad, cuyo cuadro clínico se inició tres días antes con dolor abdominal difuso, hiporexia, palidez y odinofagia, por lo que fue atendido en otra institución; en los dos días subsiguientes presentó: disartria, dolor torácico y dificultad respiratoria, deterioro neurológico por diplopía, paresia bilateral del VI par, parálisis facial central izquierda, parálisis del velo del paladar, hiporreflexia miotendinosa rotuliana y aquiliana bilateral, marcha atáxica, lateropulsión hacia la izquierda y dismetría. Debido a que presentó deterioro progresivo del nivel de conciencia (Glasgow 11/15), bradicardia, midriasis, sialorrea y un patrón respiratorio irregular, se practicó intubación orotraqueal y fue remitido a la unidad de cuidado intensivo para brindar asistencia respiratoria mecánica. Traía hemograma, pruebas de coagulación, electrolitos, pruebas de función renal y pruebas de función hepática normales, además de tamización negativa para abuso de drogas.

En la valoración clínica neurológica, se observaba hiporreactividad pupilar y miosis, fundoscopia normal, endotropia bilateral por compromiso de los nervios motores oculares externos, paresia facial central izquierda, reflejos corneano y carinal presentes, cuadripa-

resia flácida 4±5, hiporreflexia patelar y arreflexia aquiliana. Había respuesta plantar extensora bilateral. Presentaba retirada simétrica al estímulo doloroso. No se encontraron signos meníngeos. Se consideraron los diagnósticos de polineuropatía de tipo síndrome de Guillain-Barré, variante de Miller-Fisher, un accidente cerebrovascular de tallo cerebral, encefalitis del tallo o porfiria aguda.

Se realizó tomografía computarizada (TC) cerebral simple y con contraste, que demostró una lesión hipodensa que comprometía el vermis del cerebelo, con aumento de volumen de la pared posterior del cuarto ventrículo que se realizaba en forma homogénea tras la administración del medio de contraste.

Se practicó una punción lumbar y el estudio del líquido cefalorraquídeo demostró discreta pleocitosis: 13 células (100% linfocitos) con proteinorraquia normal (26 mg/dl). Se inició tratamiento con aciclovir (30 mg/kg/día) y metilprednisolona (30 mg/kg por dosis). Se practicaron estudios de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en líquido cefalorraquídeo para virus herpes I y II, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr y tuberculosis, los cuales fueron negativos.

Las imágenes de resonancia magnética (RM) de cerebro (figura 1) dem-

ostraron, en el bulbo medular y la unión bulbo-protuberancial, una lesión ovalada hipointensa en T1 e hiperintensa en T2 e imagen *FLAIR*, de 14 x 11 mm, de bordes irregulares, que mostraba tenue realce con el medio de contraste. Esta lesión se acompañaba de otra de ubicación caudal que comprometía el aspecto posterior y lateral izquierdo de la unión bulbomedular, de similares car-

acterísticas y morfología ovalada, que medía 8,8 mm en su diámetro mayor. La lesión dominante presenta discreto efecto de masa con aumento de volumen secundario del bulbo medular. La resonancia magnética del neuroeje mostró la persistencia de la lesión conocida, demostrando normalidad del resto de la médula espinal y de las estructuras radiculares.



**Figura 1.** Imágenes de resonancia magnética cerebral y médula. En las secuencias *FLAIR* axial (A) y T2 coronal (B) es evidente la presencia de hiperintensidad en la señal ubicada en la unión bulbomedular; dicha lesión hiperintensa también es apreciable en la misma ubicación en la secuencia sagital T2 de la médula (C y D).

En su evolución clínica, hubo recuperación de su nivel de conciencia, encontrándose un paciente colaborador, anátrico, que se comunicaba por señas, con pupilas reactivas de 4 mm, fondo de ojo normal, reflejo consensual y fotomotor normales, oculomotores normales, sin nistagmo, con paresia facial central izquierda, y úvula central con reflejo nauseoso presente pero débil. Había hipotonía generalizada, hemiparesia braquiocrural izquierda (4/5), arreflexia rotuliana y aquiliana, y respuesta plantar flexora bilateral. La sensibilidad superficial y la profunda eran normales, sin niveles sensitivos.

El control del líquido cefalorraquídeo demostró normalización. El niño presentó dificultades en la micción y defecación, al parecer por incontinencia esfinteriana, sin presentar anestesia en silla de montar. Los potenciales evocados auditivos fueron normales, los resultados de las velocidades de conducción nerviosa eran indicativos de polirradiculoneuropatía motora y sensitiva de predominio mielínico.

Dada la presentación clínica del paciente y los hallazgos neuroimagingológicos y neurofisiológicos, se consideró el diagnóstico de encefalitis de tallo (síndrome de Bickerstaff) superpuesta a una variante del síndrome de Guillain-Barré. Se dio de alta los 15 días de hospitalización. En el seguimiento clínico

dos meses después, su examen neurológico fue normal.

## Segundo caso

Se trata de un paciente de cuatro años de edad, sin antecedentes perinatales o patológicos de importancia, quien presentó un cuadro clínico de 12 días de evolución que se inició con lesiones vesiculares y ulceradas en la lengua y los carrillos, asociadas a hiporexia.

Consultó en varias ocasiones a instituciones de atención primaria, donde fue tratado con amoxicilina, posteriormente ampicilina y, finalmente, cefalexina durante un periodo de ocho días. Al noveno día de evolución presentó somnolencia progresiva, razón por la cual consultaron al servicio de urgencias, donde se encontró una valoración de Glasgow de 13/15, pobre respuesta a los estímulos con interacción casi nula con el medio, paresia bilateral del VI par, disartria, dificultad para la marcha, hiperreflexia patelar bilateral, ataxia y respuestas plantares neutras.

Se inició la administración de líquidos intravenosos y, dada la presencia de las lesiones en la cavidad oral, se sospechó infección por virus herpes simple, por lo cual iniciaron tratamiento con aciclovir y, debido al mal estado general del paciente, se inició cubrimiento empírico con ceftriaxona y oxacilina.

Presentó signos de edema pulmonar y luego de 24 horas de su ingreso continuó con deterioro progresivo de su estado de conciencia, tornándose estuporoso con lapsos de agitación psicomotora, deterioro de su patrón respiratorio e hipertensión arterial. Alcanzó un Glasgow de 7/15 (Respuesta ocular: 1, respuesta verbal: 2 y respuesta motora 4), requiriendo por ello intubación orotraqueal y asistencia respiratoria mecánica, posterior a lo cual se remitió a la unidad de cuidado intensivo pediátrico del Hospital Universitario San Ignacio.

Entre los exámenes paraclínicos iniciales del centro de atención, se encontró: electrolitos (sodio, potasio, cloro) y glucemia central normales; hemograma sin leucocitosis, neutrofilia ni anemia, con leve trombocitosis, y proteína C reactiva ligeramente elevada; pruebas de función renal y hepáticas, normales; radiografía de tórax indicativa de edema pulmonar.

Se practicó una TC simple de cráneo que fue descrita como normal. Se procedió a practicar una punción lumbar; el estudio citoquímico del líquido cefalorraquídeo no mostró alteraciones, y las coloraciones de Gram, Ziehl-Neelsen, KOH y tinta china, y los antígenos bacterianos, fueron negativos. El cultivo de líquido cefalorraquídeo fue negativo; las PCR en líquido cefalorraquídeo para virus herpes I y II y enterovirus fueron negativas.

Durante su estancia en la unidad de cuidado intensivo pediátrico, presentó sepsis originada en una neumonía multilobar, con disfunción miocárdica, que requirió manejo con antibióticos de amplio espectro y soporte inotrópico.

Se practicó una RM de cerebro, simple y con gadolinio, que evidenció alteración en la intensidad de señal localizada en el bulbo raquídeo, con hipointensidad en T1 e hiperintensidad en T2, sin realce con el medio de contraste (figura 2). Había una pequeña lesión hiperintensa de carácter inespecífico, en la sustancia blanca subcortical del lóbulo parietal izquierdo.

Durante los siguientes días de estancia hospitalaria, recuperó progresivamente sus funciones neurológicas, con interacción parcial con el medio, obedeciendo órdenes sencillas y con recuperación lenta del lenguaje. Presentó ataxia troncular y cuadriparesia flácida e hiperreflexia, que fueron mejorando de forma progresiva.

El electroencefalograma fue normal y los potenciales auditivos eran anormales, al parecer, con compromiso de predominio periférico. Sin embargo, no se descartó la posibilidad de que la alteración fuera secundaria al cuadro de base del paciente. Las velocidades de neuroconducciones fueron normales. La mejoría clínica del paciente continuó haciéndose evidente, de tal forma



## Discusión

En 1951, Bickerstaff y Cloake describieron tres casos de pacientes con oftalmoplejia, arreflexia y bajo nivel de conciencia, bajo el título de romboencefalitis y mesencefalitis, ubicando el compromiso probablemente en el tronco del encéfalo[1, 2]. En uno de los casos de Bickerstaff, fue evidente la disociación albúmino-citológica, situación que también mencionaron Miller y Fisher, en 1956, en uno de sus tres pacientes con “oftalmoplejia, ataxia y arreflexia”. En 1957, Bickerstaff publicó cinco casos más y los diagnosticó como encefalitis de tallo cerebral[3].

Con mayor frecuencia, este cuadro clínico se relacionaba con hallazgos histopatológicos de vacuolización de las vainas de mielina del tallo, con pérdida difusa de células de Purkinje en cerebelo y agregados linfocitarios perivasculares, que llevaban a relacionarlo con edema cerebral secundario a infección viral o a una repuesta de hipersensibilidad ante la infección; se consideraba una enfermedad grave con curso benigno. Los criterios para establecer el diagnóstico de encefalitis de Bickerstaff son oftalmoplejia externa simétrica progresiva y ataxia, en un periodo no mayor de cuatro semanas, y alteración de conciencia o hiperreflexia[4, 5].

Con el paso de los años y teniendo en cuenta su similitud con el síndrome de

Miller-Fisher, se han considerado como una única entidad autoinmunitaria, con un rango amplio de presentación que abarca oftalmoplejia y ataxia, en la cual hay un grado variable de presentación de anticuerpos antigangliósidos, específicamente anti-GQ1b, aunque también se han encontrado anti-GM1b y anti-GaLNAc-GD1a; estos últimos se asociaron previamente con el síndrome de Guillain-Barré, lo que ha impulsado la búsqueda de la diferenciación de estas tres entidades, que parecen estar agrupadas bajo una misma etiología autoinmunitaria. La debilidad de los miembros se ha atribuido históricamente a solapamiento con un subtipo axonal del síndrome de Guillain-Barré[3, 5, 6].

En los estudios publicados por Odaka *et al.* e Ito y colaboradores, (de todos los grupos etarios), las características clínicas y paraclínicas más frecuentes fueron: predominio en el sexo masculino, infección respiratoria alta previa (66%), sintomatología inicial de diplopía (52%) y alteración en la marcha (35%). Los criterios diagnósticos incluían alteración de conciencia, oftalmoplejia, hiperreflexia y ataxia, pudiendo asociarse con anormalidades pupilares, parálisis facial, parálisis bulbar y signo de Babinsky. En los exámenes paraclínicos se encuentra disociación albúmino-citológica temprana en el líquido cefalorraquídeo y lesiones hiperintensas en T2 ubicadas en tallo, tálamo y cerebelo en la RM cerebral[5, 6].



En los pacientes de esta presentación, es evidente el cuadro clínico de oftalmoplejia, ataxia y deterioro del estado de conciencia, que son criterios necesarios para establecer el diagnóstico de encefalitis de Bickerstaff; sin embargo, este sigue siendo un diagnóstico por exclusión. En ambas situaciones el diagnóstico fue difícil, especialmente por la rapidez de la evolución y la presencia de compromiso tanto del sistema nervioso central como periférico, en particular, en el primer paciente en el cual claramente se observa la superposición con el síndrome de Guillain Barre, corroborado con los estudios neurofisiológicos. Las imágenes de RM fueron una importante ayuda, al demostrar lesión en el tallo cerebral en ambos pacientes. Infortunadamente, no se tuvo la posibilidad de practicar detección de anticuerpos antigangliósidos. Se menciona que en 68% de los pacientes con encefalitis de Bickerstaff se detectan anticuerpos anti GQ1b y así como en el 83% de los pacientes con síndrome de Miller-Fisher[6]. Por otro lado, mediante serología, las infecciones asociadas más frecuente son causadas por *Campylobacter jejuni* (23%) y *Haemophilus. influenzae* (6%); estos hallazgos soportan, a su vez, una causa común para ambas condiciones[3].

La encefalitis de Bickerstaff debe considerarse una entidad con compromiso variable del sistema nervioso central y del periférico, frecuentemen-

te precedida por un proceso infeccioso predominantemente respiratorio. En casos históricos, se identificaron gémenes como herpes simplex, virus de la varicela, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, *Staphylococcus aureus*, *H. influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Salmonella typhi* y *C. jejuni*, los que desencadenan muy probablemente un mecanismo autoinmunitario mediado por anticuerpos anti-GQ1b.

Hay sitios ricos en GQ1b, como lo son los nervios oculomotores y las neuronas de los ganglios raquídeos, lo que explica la presentación de oftalmoplejia, ataxia y arreflexia al ser bloqueada la conducción. Sin embargo, la presencia de anticuerpos antigangliósidos no es un criterio diagnóstico y puede estar ausente.

De esta manera, se trata de un diagnóstico por exclusión, en el que, según la referencia inicial del autor, deben encontrarse oftalmoplejia, ataxia y alteración del nivel de conciencia. Hay algunas ayudas diagnósticas útiles, como pueden ser la identificación de bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo y las alteraciones en RM; sin embargo, estas últimas son inespecíficas y frecuentemente se trata de lesiones hipointensas en T1 e hiperintensas en T2, que pueden comprometer tanto el tronco encefálico como los ganglios de la base y el tálamo. En los estudios de Odaka *et al.* solo se observaron alteraciones



imaginológicas en 15 de 62 pacientes. Es preciso diferenciar la encefalitis de Bickerstaff de otros cuadros de encefalitis, enfermedad cerebrovascular, encefalopatía de Wernicke, miastenia grave, tumor de fosa posterior, esclerosis múltiple y mielínolisis pontica central, entre otros[5].

La mayoría de los pacientes generalmente tienen buen pronóstico y evolución. Solo una pequeña proporción de ellos fallece o demuestra una remisión incompleta, con síntomas[5].

Cabe resaltar que, dado a que su curso tiende a la remisión autolimitada[7], completa y espontánea en la mayoría de los casos (66%), solo se requieren medidas de sostén en la fase aguda, y que no existe un tratamiento que modifique la enfermedad; sin embargo, se han intentado previamente la administración de inmunoglobulina, la de corticoides y la plasmaféresis, con diferentes combinaciones entre ellos, con resultados favorables, aunque esto no siempre es recomendable[8]. No obstante, no existen ensayos controlados aleatorios del tratamiento inmunomodulador para el síndrome de Fisher, la encefalitis de Bickerstaff o los trastornos relacionados, como para fundamentar la práctica[9].

En nuestros dos pacientes se dio tratamiento de sostén y de las complicaciones subyacentes. Solo en el pri-

mer paciente se emplearon esteroides (metilprednisolona). Afortunadamente, la evolución clínica de ambos fue hacia la mejoría completa, lo cual suele ocurrir en la mayoría de los pacientes con esta condición.

En la actualidad aún continúan las discrepancias alrededor del compromiso central o periférico, tanto del síndrome de Miller-Fisher como de la encefalitis de Bickerstaff. Un grupo no despreciable de pacientes con síndrome de Miller-Fisher demuestran compromiso del sistema nervioso central, tanto por clínica como por exámenes de neurofisiología o imaginológicos. El primer paciente es ilustrativo de ese proceso continuo, que confirma la presencia de un espectro clínico con compromiso central y periférico en un síndrome común de Fisher-Bickerstaff[9].

Esas entidades reflejan una condición autoinmunitaria que variablemente involucra tanto el sistema nervioso central como el periférico. Los hallazgos clínicos, anatomopatológicos e inmunológicos, son similares en ambos casos y, por ello, algunos autores proponen el epónimo “síndrome de Fisher-Bickerstaff”.

En cuanto a la superposición con el síndrome de Guillain-Barré, diversos estudios indican una similitud en los antecedentes infecciosos y los mecanismos autoinmunitarios para ambas entidades,

encefalitis de Bickerstaff y síndrome de Guillain-Barré. También, los hallazgos clínicos y electrofisiológicos están muy relacionados, lo cual indicaría que formarían un proceso continuo con un compromiso variable del sistema nervioso central y el periférico[3, 10].

## Conclusión

El síndrome de Fisher-Bickerstaff y la superposición con el síndrome de Guillain-Barré son entidades poco frecuentes, pero deben tenerse en cuenta en todo paciente con compromiso subagudo de oftalmoplejia, ataxia, debilidad con signos piramidales y alteración de la conciencia, en quien hubiere antecedentes recientes de infección respiratoria, gastrointestinal, o ambas. Claramente, estas entidades comparten rasgos clínicos, inmunológicos, anatómopatológicos e imaginológicos.

## Bibliografía

1. Bickerstaff ER, Cloake PCP. Mesencephalitis and rhombencephalitis. *Br Med J*. 1951;2:77-81.
2. Winer JB. Bickerstaff's encephalitis and the Miller Fisher Syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71:433-5.
3. Yuki N. Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis (Fisher-Bickerstaff syndrome). *J Neuroimmunol*. 2009;215:1-9.
4. García-García J, Calleja S, Fernández JM, Lahoz CH, et al. Romboencefalitis de Bickerstaff. *Neurología*. 2005;20:366-9.
5. Odaka M, Yuki N, Yamada M, Koga M, Takemi T, Hirata K, Kuwabara S. Bickerstaff's brainstem encephalitis: Clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain-Barré syndrome. *Brain*. 2003;126:2279-90.
6. Ito M, Kuwabara S, Odaka M, Misawa S, Koga M, Hirata K, Yuki N. Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher syndrome form a continuous spectrum. Clinical analysis of 581 cases. *J Neurol*. 2008;255:674-82.
7. Susuki K, Johkura K, Yuki N, Kuroiwa Y. Clinical deterioration in Bickerstaff's brainstem encephalitis caused by overlapping Guillain-Barré syndrome. *Journal of the Neurological Sciences*. 2003;211:89- 92.
8. Doudier B, Rovey C, Rossi P, Feuillet L, Brouqui P. Bickerstaff's brainstem encephalitis: A case report. *Médecine et Maladies infectieuses*. 2007;37:234-6.
9. Overell JR, Hsieh S-T, Odaka M, Yuki N, Willison HJ. Treatment for Fisher syndrome, Bickerstaff's brainstem encephalitis and related disorders. Cochrane Database of Systematic Reviews. *The Cochrane Library*, Issue 1, Art. No. CD004761.
10. Kamm C, Zettl UK. Autoimmune disorders affecting both the central and peripheral nervous system. *Autoimmun Rev*. 2011 May 18 (Epub ahead of print).