

Bickerstaff: encefalitis del tallo cerebral

RESUMEN

En el decenio de 1950, Bickerstaff describió un cuadro clínico precedido en la mayoría de los casos por una enfermedad febril, que desde su inicio muestra evidencia de participación del tallo cerebral, seguida de un periodo estacionario de una a tres semanas y posterior remisión espontánea durante varios meses, en el que el paciente cursa con somnolencia como signo inicial y datos de afectación del sistema nervioso central y periférico, describió cambios en el líquido cefalorraquídeo y el electroencefalograma de estos pacientes. Se estima que la incidencia anual es de 0.078 por cada 100,000 habitantes, con ligero predominio masculino (relación hombre:mujer de 1.3 a 1), con edad promedio de aparición de 39 años (mediana de 35 años). Un gran número de pacientes afectados muestra anticuerpos anti-GQ1b; debido a que esta seropositividad se observa en otras enfermedades como el síndrome de Guillain-Barré y el de Miller-Fisher, muchos médicos creen que forma parte de los llamados síndromes anti-GQ1b. Sin embargo, tiene algunos mecanismos fisiopatológicos distintos, que son responsables de sus diferencias clínicas y en estudios de laboratorio y gabinete. En general, se ha sugerido el mismo tratamiento que contra otros síndromes anti-GQ1b, pero se están realizando ensayos en los que se propone un tratamiento específico contra el mecanismo fisiopatológico que desencadena la enfermedad de Bickerstaff.

Palabras clave: encefalitis del tallo cerebral de Bickerstaff, anticuerpo anti-GQ1b, síndrome anti-GQ1b.

Bickerstaff: Brainstem encephalitis

ABSTRACT

In 1950 decade, Bickerstaff described a clinical setting preceded most cases by a febrile disease, that since its beginning shows evidence of participation of the brain stem, followed by a stationary period of 1-to-3 weeks and later spontaneous remission during several months, in which patient has somnolence as initial sign and data of central and peripheral nervous system compromise; he also described changes on cerebrospinal fluid and the electroencephalogram of these patients. Annual incidence of Bickerstaff encephalitis is calculated in 0.078 per 100,000 habitants, with a mild predominance of men (relation man:woman 1.3:1), with an average age of 39 years (median of 35 years). A great number of affected patients shows antibody anti-GQ1b; due to this seropositivity is observed in other diseases, such as Guillain-Barre and Miller-Fisher syndromes, many physicians believe that it forms part of the called anti-GQ1b syndromes. However, it has some different pathophysiological mechanisms that are responsible of the clinical and laboratory and imaging studies differences. Generally, it has been suggested the same treatment than that against other anti-GQ1b syndromes, but some ongoing studies

Karen Pamela Lule-Alatorre¹
Andrés Domínguez-Borgua²
Jair Francisco Martín-Ramírez³
Desireth Nayelli López-Galicia³
Al David Vázquez-Flores⁴
Ana Karina Zaldívar-Clavellina⁵

¹ Residente de segundo año de Medicina Interna.

² Jefe del Servicio de Medicina Interna, médico adscrito y profesor titular del curso de especialidad en Medicina Interna.

³ Residente de tercer año de Medicina Interna.

⁴ Residente de cuarto año de Medicina Interna.

⁵ Residente de primer año de Medicina Interna.
Hospital Regional Tlalnepantla, ISSEMyM.

Recibido: 5 de febrero 2014

Aceptado: 18 de abril 2014

Correspondencia: Dra. Karen Pamela Lule Alatorre
Hospital Regional Tlalnepantla, ISSEMyM
Av. Paseo del Ferrocarril 88 esq. Indeco
54090 Tlalnepantla de Baz, Estado de México,
México
pamelainnn@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Lule-Alatorre KP, Domínguez-Borgua A, Martín-Ramírez JF, López-Galicia DN y col. Bickerstaff: encefalitis del tallo cerebral. Med Int Méx 2014;30:575-583.

propose a specific treatment against the pathophysiologic mechanism triggering Bickerstaff's encephalitis.

Key words: Bickerstaff's brainstem encephalitis, anti-GQ1b IgG antibody, anti-GQ1b syndrome.

ANTECEDENTES

En el decenio de 1950, Bickerstaff y Fisher describieron de manera independiente casos con una manifestación única de oftalmoplejía y ataxia. Las características neurológicas fueron típicamente precedidas por una infección y la mayoría de los pacientes se recuperaron espontáneamente.¹ En 1951, Bickerstaff publicó tres casos afirmando que desde el inicio y progresión de la enfermedad hubo evidencia de participación cada vez más extendida del tallo cerebral, lo que fue uno de los rasgos característicos de la enfermedad, seguida de un periodo estacionario de una a tres semanas y posterior remisión espontánea durante varios meses, hasta lograr la recuperación funcional completa. Describió la somnolencia como un síntoma relevante temprano, así como parálisis facial, ptosis, diplopía y fracaso gradual de los movimientos oculares, principalmente laterales y de convergencia; mencionó la participación de la porción baja del tallo cerebral durante el transcurso de la enfermedad y refirió poca participación del resto del sistema nervioso.² En 1957 publicó nuevamente ocho casos y afirmó que algunos de sus pacientes tuvieron disartria, arreflexia, con respuesta plantar extensora, signos de afectación de las vías ascendentes, signos de parkinsonismo como rigidez y temblor y labilidad emocional.³ En 1951 y 1957 describió cambios en el líquido cefalorraquídeo (disociación albúmino citológica) y electroencefalograma con ondas lentas en dos de sus pacientes.^{1,2}

El síndrome de Miller-Fisher fue descrito en 1956 por Miller Fisher en tres pacientes que tuvieron ataxia, oftalmoplejía y pérdida de los reflejos tendinosos;⁴ se ha propuesto denominar síndrome de Fisher-Bickerstaff a los cuadros que comparten características clínicas de ambas afecciones.⁵

La encefalitis del tallo cerebral de Bickerstaff es un síndrome mediado inmunológicamente, con trastorno en el estado de conciencia, signos y síntomas de los nervios craneales, ataxia cerebelosa, alteración de los reflejos profundos, precedida la mayor parte de las ocasiones por una enfermedad febril. Se ha reportado participación simultánea del tallo cerebral, los nervios periféricos y probable midriasis parálitica, por lesión de la neurona pre o posganglionar o ambas.⁶

Epidemiología

La información relativa a los antecedentes epidemiológicos de la encefalitis de Bickerstaff es limitada. Se estima que su incidencia anual es de aproximadamente 0.078 por cada 100,000 habitantes, con ligero predominio masculino (relación hombre:mujer de 1.3 a 1), con edad promedio de aparición de 39 años (mediana de 35 años), según el primer estudio que proporcionó datos epidemiológicos de encefalitis de Bickerstaff en Japón; sin embargo, esta encuesta nacional tuvo algunas limitaciones que pudieron haber causado sesgo del estudio y sobreestimado el número de pacientes.⁷

Fisiopatología

El descubrimiento de que un gran número de pacientes afectados por esta enfermedad tiene anticuerpos anti-GQ1b condujo a la mayor comprensión de la encefalitis del tallo cerebral de Bickerstaff, debido a que esta seropositividad de anticuerpos también se observa en otras enfermedades, como el síndrome de Guillain-Barré y el de Miller-Fisher; muchos médicos creen que la encefalitis de Bickerstaff no es una entidad neurológica distinta, sino que se encuentra en un extremo del espectro de enfermedades conocidas como síndromes anti-GQ1b.⁸

Se piensa que el síndrome de Miller-Fisher, la encefalitis de Bickerstaff y el síndrome de Guillain-Barré forman un espectro continuo de un mismo proceso de la enfermedad que se desencadena debido a ciertas infecciones microbianas. Los estudios retrospectivos han implicado a *C. jejuni* y *H. influenzae* como patógenos comunes en la encefalitis de Bickerstaff. Esta evidencia se ve reforzada por los estudios de casos y controles que han sugerido a *H. influenzae* como patógeno del síndrome de Miller-Fisher y a *C. jejuni* patógeno común del síndrome de Guillain-Barré y el de Miller-Fisher. El síndrome de Guillain-Barré puede ser causado por mimetismo gangliósido de lipo-oligosacáridos.⁹ Los gangliósidos se componen de una ceramida unida a uno o más azúcares (hexosas) y contienen ácido siálico (ácido N-acetilneuramínico) enlazado a un núcleo de oligosacárido, son componentes importantes de los nervios periféricos. Los cuatro gangliósidos (GM1, GD1a, GT1a y GQ1b) difieren con respecto al número y la posición de sus ácidos siálicos, en la que M, D, T, y Q representan mono-, di-, tri- y quadri-sialosil, respectivamente.¹⁰

Los lipo-oligosacáridos son un componente importante de *C. jejuni*. Los lipo-oligosacáridos-like gangliósidos son sintetizados por la sialiltrans-

ferasa de *Campylobacter* (CST-II), la CST-II tiene 291 aminoácidos y el ácido amino 51a determina su actividad enzimática, las cepas que expresan Cst-II (Thr51) producen GM1 o GD1a-like lipo-oligosacáridos, las que expresan CST-II (Asn51) producen GD1c o GT1a-like lipo-oligosacáridos. GM1 y GD1a se expresan en los axones motores. Las cepas que producen GM1- o GD1a-like lipo-oligosacárido por CST-II (Thr51) inducen la producción de anticuerpos IgG anti-GM1 o-GD1a, lo que origina debilidad de las extremidades después de su unión en la variante AMAN. Mientras la cepa CST-II (Asn51) produce GT1a-like o GD1c-like lipo-oligosacárido, lo que induce la producción de anticuerpos IgG anti-GQ1b, después de la unión de estos autoanticuerpos, los pacientes con síndrome de Miller-Fisher padecen oftalmoplejía y ataxia.^{9,10} La Cst-II (Thr51) tiene actividad monofuncional (sólo α -2, 3-sialiltransferasa), por lo que produce GM1 y GD1a-like lipo-oligosacáridos. Por el contrario, la Cst-II (Asn51) tiene actividad bifuncional (α -2,3- y α -2,8-sialiltransferasa), por lo que sintetiza GT1a o GD1c-like lipo-oligosacáridos, que imitan a GQ1b.¹¹ Estas cepas de *C. jejuni* frecuentemente tienen serotipo de Penner HS:2 o HS:4-complejo, además de cst-II (Asn51), mismos que están presentes en pacientes con síndrome de Miller-Fisher y en los que padecen encefalitis de Bickerstaff.¹²

El epítipo GQ1b se detectó en 4 de cada 10 pacientes y en uno CD3-like lipo-oligosacárido (que imita GQ1b), todos con síndrome de Miller-Fisher relacionado con cepas de *H. influenzae*. En algunos pacientes con síndrome de Miller-Fisher o encefalitis de Bickerstaff hay una superposición con el síndrome de Guillain-Barré.^{1,9}

Se han informado otros agentes infecciosos asociados con la encefalitis de Bickerstaff, que incluyen *Salmonella typhi* (fiebre tifoidea) o *S. paratyphi* A, B o C, *Mycoplasma pneumoniae*,

citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus del herpes simple y el virus de la varicela zoster, pero es necesario seguir trabajando en esta línea antes de que podamos concluir su relevancia en la patogenia de la encefalitis de Bickerstaff, el síndrome de Miller-Fisher o de Guillain-Barré.⁹

El antígeno GQ1b es altamente expresado en los paranodos (región citoplásmica de mielina que es adyacente al nodo de Ranvier), usos musculares de las extremidades, las uniones neuromusculares del oculomotor, troclear y abducens.^{1,8,9} El anticuerpo anti-GQ1b se liga a la unión neuromuscular, causando una liberación masiva de acetilcolina desde las terminales nerviosas, produciendo bloqueo terminal nervioso motor, alterando la transmisión nerviosa,⁵ esto podría explicar la oftalmoplejía y ptosis que se ven en este síndrome. Del mismo modo, se expresa de manera importante en los nervios glossofaríngeo y vago, lo que explica la parálisis orofaríngea en este síndrome y probablemente también se expresa en el tallo cerebral, si se toma en cuenta la alteración de la conciencia vista en la encefalitis de Bickerstaff. En algunos casos puede acompañarse también de midriasis, debido a la existencia de antígeno GQ1b en el ganglio ciliar o la placa terminal del músculo esfínter-pupilar.⁵ Se requieren criterios más estrictos para establecer la verdadera patogénesis de los diversos microorganismos que se han aislado en pacientes con síndrome de Guillain-Barré y sus condiciones relacionadas para evitar informes infundados de infecciones causales de estas afecciones.^{1,8,9}

La diferencia fenotípica entre la encefalitis de Bickerstaff y el síndrome de Miller-Fisher puede derivarse de las diferencias en la rotura de la barrera hematoencefálica y hematonerviosa. Los valores de la resistencia eléctrica transendotelial (TEER) de las células de la microvasculatura endotelial cerebral humana (BMECs) se redujeron significativamente después de la exposición a suero de pacientes con encefalitis de Bickerstaff,

sólo este suero reduce la integridad de la barrera hematoencefálica. La existencia de anticuerpos IgG anti-GQ1b no influyó en los valores de la resistencia eléctrica transendotelial de células de la microvasculatura endotelial periférica (Pn-MECs) ni de las células de la microvasculatura endotelial cerebral humana. Se encontró que la cantidad de MMP-9 (metaloproteinasa de la matriz extracelular 9) secretada por las células de la microvasculatura endotelial cerebral humana fue significativamente mayor después de la exposición a suero de pacientes con encefalitis de Bickerstaff, pero no de pacientes con síndrome de Miller-Fisher, los resultados indican que la metaloproteinasa de la matriz extracelular 9 es la molécula clave responsable de la interrupción de la barrera hematoencefálica en pacientes con encefalitis de Bickerstaff. Se demostró que la concentración en suero de TNF- α en pacientes con encefalitis de Bickerstaff, síndrome de Miller-Fisher o de Guillain-Barré no aumentó significativamente en comparación con los individuos sanos, pero las células endoteliales que secretan TNF- α en los casos de encefalitis de Bickerstaff con una cantidad muy pequeña podrían ser suficientes para la destrucción de la barrera hematoencefálica, porque inducen la producción de metaloproteinasa de la matriz extracelular 9 por regulación al alza de la expresión de NF-kB, aunque esto puede ser insuficiente para aumentar la concentración sérica de TNF- α .¹³

En un estudio que comparó la encefalitis de Bickerstaff, el síndrome de Miller-Fisher y la oftalmoparesia aguda, la primera demostró mayor activación del complemento, aunque la deposición de C3b posterior a la unión de IgG a GQ1b en los pocillos de las placas de microtitulación no difirió entre el síndrome de Miller-Fisher, la encefalitis de Bickerstaff y la oftalmoparesia aguda (la deposición de C3b se correlaciona estrechamente con los títulos de anticuerpos IgG anti-GQ1b). Las concentraciones funcionales *in vivo* de proteínas reguladoras del complemento,

como CD59, pueden modular la activación del complemento en cada individuo, que a su vez puede determinar la extensión de la enfermedad. Hay cuatro subclases de la IgG humana, la IgG1 e IgG3 pueden fijar y activar el complemento. Se ha demostrado que la subclase de anticuerpos IgG anti-GQ1b pertenece a IgG1 o IgG3. Ambos anticuerpos IgG1 e IgG3 anti-GQ1b se detectaron en sueros de pacientes con síndrome de Miller-Fisher, oftalmoparesia aguda y encefalitis de Bickerstaff, lo que indica que la subclase de IgG no se asoció con la extensión de la enfermedad.^{14,15}

En un modelo murino, la transferencia pasiva de anticuerpos anti-GM1 o anti-GD1a produce una réplica del síndrome de Guillain-Barré tipo axonal en presencia de complemento humano, lo que proporciona evidencia de los papeles patogénicos de anticuerpos antigangliósidos y complemento en la aparición del síndrome de Guillain-Barré axonal.¹⁰

La existencia de anticuerpos anti-GM1 o anti-GD1a impidió la regeneración axonal después de la lesión del nervio periférico en un modelo murino, mientras que la eritropoyetina mejoró la regeneración del nervio. La activación de RhoA y Rho cinasa parece prevenir el crecimiento de neuritas inducido por anticuerpos anti-GM1 o anti-GD1a. El eculizumab, un anticuerpo monoclonal humano que inhibe la escisión de C5 a C5a, impidió la disfunción y el daño estructural del nervio en el modelo murino.¹⁰

Algunos autores han propuesto que algunos signos clínicos de la encefalitis de Bickerstaff son resultado de la lesión inflamatoria en la región adyacente al IV ventrículo y la formación reticular mesencefálica.¹⁶

Diagnóstico

La tríada clásica del síndrome de Miller-Fisher es ataxia, oftalmoplejía y arreflexia. En la encefali-

titis de Bickerstaff se asocia alteración del nivel de conciencia o hiperreflexia, como reflejo del daño al sistema nervioso central. En la práctica clínica, así como en las descripciones originales, hay otros síntomas y signos clínicos que también pueden observarse en pacientes con síndrome de Miller-Fisher y encefalitis de Bickerstaff, el más común de éstos es la ptosis, puede haber midriasis, trastornos sensoriales periféricos y parálisis facial (a veces se manifiesta después de que otras han comenzado a desaparecer).¹

La encefalitis del tallo cerebral de Bickerstaff se distingue también por signos de vías largas, como respuestas plantares extensoras, hemihipoestesia o incluso parálisis bulbar.^{5,17} Los criterios diagnósticos de la encefalitis de Bickerstaff requieren oftalmoplejía externa, progresiva y relativamente simétrica, ataxia durante cuatro semanas y la alteración de los signos de conciencia o piramidales.¹⁸ El diagnóstico se realiza con base en su manifestación clínica.⁵

En un estudio acerca de si los hallazgos neurológicos fueron atípicos o incompletos se permitió el diagnóstico de encefalitis de Bickerstaff probable si los anticuerpos anti-GQ1b eran positivos o si los anticuerpos anti-GQ1b eran negativos y los hallazgos neurológicos eran típicos. Para hacer el diagnóstico de ambos (definitivos o probables) es necesario excluir siempre otras condiciones patológicas con estudios de imagen, de laboratorio o ambos. Si además los pacientes manifiestan debilidad de las extremidades de 3 o menos en la escala del Consejo de Investigación Médica de Estados Unidos, se ha reportado como encefalitis de Bickerstaff con debilidad de las extremidades o sobreposición de encefalitis de Bickerstaff y síndrome de Guillain-Barré.⁷ Los síntomas atípicos o la ausencia de hallazgos electrofisiológicos y radiológicos no deben descartar el diagnóstico. Por tanto, es necesaria una gran vigilancia clínica y el inicio rápido del trata-

miento para garantizar el pronóstico favorable de los pacientes con esta enfermedad.¹⁹

En ese estudio (de 62 pacientes diagnosticados con encefalitis de Bickerstaff) se encontró que todos tenían oftalmoplejía externa y ataxia (del tronco y las extremidades en 71%, troncal en 18% y de las extremidades en 11%), alteración de la conciencia en 74% (somnia en 45%, estupor, semicoma o coma en 29%). Todos los sujetos sin trastorno de la conciencia tenían hiperreflexia. La debilidad de la extremidades fue apreciable en 60%; reflejos tendinosos profundos ausentes o disminuidos en 58%, normales en 8% y aumentados en 34%. El signo de Babinski estuvo presente en 40%. Todos los pacientes tenían ataxia, pero sólo 16% tuvo deterioro de la sensibilidad profunda. Hubo debilidad facial en 45%, oftalmoplejía interna y parálisis bulbar en 34%, deterioro de la sensibilidad superficial en 31%, ptosis palpebral en 29% y nistagmo en 27% de los pacientes.¹⁷

En un estudio de 34 pacientes con anticuerpos anti-GQ1b, 31 tenían oftalmoplejía que incluía síndrome de Miller-Fisher (n=13, 41.9%), oftalmoparesia aguda (n=11, 32%), síndrome de Guillain-Barré con oftalmoplejía (n=6, 17.6%) y encefalitis de Bickerstaff (n=1, 2.9%). Todos los pacientes tenían oftalmoparesia externa; oftalmoplejía externa completa (4), déficit de abducción pura (3), parálisis vertical y de la aducción (2), parálisis vertical y de la abducción (1) y parálisis de la mirada vertical (1). En general, el déficit de la abducción estaba presente en 8 pacientes (72.7%). Se encontró oftalmoplejía unilateral sólo en 3 pacientes (27.3%). Otros hallazgos oculares incluyen ptosis (n=5, 45.5%) y oftalmoplejía interna (n=6, 54.5%). La ptosis fue parcial (no completa) en todos los pacientes y las pupilas eran no reactivas en todos, excepto uno con pupilas lentas.⁹ La oftalmoplejía puede estar ausente o incompleta en la encefalitis de Bickerstaff y la ausencia de esta característica

clínica no debe excluir el diagnóstico de encefalitis de Bickerstaff. Estos casos de encefalitis de Bickerstaff incompleta podrían definirse como hipersomnia atáxica sin oftalmoplejía.²⁰

También puede observarse incontinencia emocional, con tendencia a llorar de manera inapropiada, comportamiento agresivo e inquietud, probablemente delirio y alteraciones de la memoria, principalmente durante la fase inicial de la enfermedad.²¹ En cuanto a la incontinencia emocional, se reportó labilidad emocional, como risa, durante la fase de recuperación.^{2, 22}

Se ha encontrado evidencia electrofisiológica de degeneración axonal motora y participación central.²² En el estudio mencionado se realizó resonancia magnética a 54 pacientes, se encontraron anomalías hiperintensas en T2 en el tallo cerebral, el tálamo, el cerebelo o la sustancia blanca.¹⁷ En otros estudios se mencionan también hiperintensidades en T2 del mesencéfalo superior,²² el puente, el bulbo raquídeo, el mesencéfalo, el cuerpo calloso y el pedúnculo cerebeloso superior y medio.¹¹ Los valores del coeficiente de difusión aparentemente altos implican edema vasogénico, en lugar de edema citotóxico, como la causa de los cambios en la intensidad de la señal en las imágenes potenciadas en T2.²³

Se realizó electroencefalograma a 33 pacientes, en 24 (73%) se encontró actividad θ o δ en reposo.¹⁷ En varios estudios en donde se realizó electroencefalograma a los pacientes con encefalitis de Bickerstaff se encontró actividad θ o δ en reposo en alrededor de 50% de los pacientes.^{11,17}

En los estudios de conducción del nervio motor de 34 pacientes, 15 (44%) tuvieron anomalías en el estudio de conducción nerviosa motora, el proceso predominante fue la degeneración axonal en 13 pacientes (38%) y desmielinización en sólo dos pacientes (6%).

En seis pacientes con diagnóstico de encefalitis de Bickerstaff sometidos a electromiografía se encontraron potenciales de denervación activa (ondas agudas positivas o potenciales de fibrilación) en tres pacientes (50%), con debilidad de las extremidades en los días 21 ± 53 .¹⁷ En la conducción nerviosa y estudios de onda H, la anomalía más frecuente fue la ausencia de onda H en 75% de los pacientes con encefalitis de Bickerstaff (cuatro pacientes).¹¹ Se ha sugerido que la disfunción del nervio motor es predominantemente axonal y que la forma de síndrome de Guillain-Barré que se superpone con encefalitis de Bickerstaff puede ser el subtipo axonal, es decir, neuropatía axonal motora aguda (AMAN).¹⁷

Se ha encontrado disfunción del sistema propioceptivo aferente en pacientes con encefalitis de Bickerstaff (aproximadamente 67%). Estos resultados mostraron que en pacientes con encefalitis de Bickerstaff, la ataxia es causada por un mecanismo común al síndrome de Miller-Fisher.¹¹

En un paciente la tomografía computada de emisión monofotónica (SPECT) mostró hipoperfusión del lóbulo frontal, el tallo cerebral y los núcleos basales. Estos hallazgos sugieren que el delirio puede originarse de un deterioro del lóbulo frontal o núcleos reticulares del tallo cerebral.²²

Los potenciales evocados auditivos del tallo cerebral son útiles para evaluar la lesión del tallo cerebral y pueden ayudar en el diagnóstico de encefalitis de Bickerstaff.²³

En un estudio de 62 pacientes con encefalitis de Bickerstaff, el anticuerpo anti-IgG de GQ1b estaba presente en 41 (66%) y el anti-GM1, anti-GD1a o anticuerpo anti-GalNAc-GD1a de IgG en 11 (18%). La evidencia serológica de infección reciente de *C. jejuni* se encontró en 14 (23%) de 60 pacientes; los sueros de los otros dos pacientes no estaban disponibles. Los datos del líquido cefalorraquídeo se obtuvieron

1 ± 3 veces (mediana, 1) en 54 pacientes, todos en las primeras cuatro semanas después del inicio (mediana 6 días, intervalo 1 ± 26 días). El recuento de células en líquido cefalorraquídeo varió de 0 a 142/mL (mediana 2 células/mL), la concentración de proteína fue de 10 a 678 mg/dL (mediana 47 mg/dL), misma que aumentó en 32 (59%) pacientes durante las primeras cuatro semanas. El recuento celular fue >5 células/mL en 20 pacientes (37%).¹⁷

Los hallazgos de autopsia reportaron cambios inflamatorios definidos en el tronco cerebral con evidencia de infiltración linfocítica perivascular y edema circundante en la médula.¹

Bickerstaff publicó: “las anomalías en el cerebro eran extraordinariamente escasas. En el tallo cerebral se produjo edema generalizado y dilatación de las vainas de mielina en los tractos de fibras menos compactas, como se ve en el edema cerebral. También en el tallo cerebral se produjo hiperplasia astrocítica, los vasos sanguíneos estaban distendidos en todas las áreas, pero en los lóbulos frontales, en torno a algunos de los vasos, fueron depositadas excéntricamente agregaciones perivasculares de linfocitos”.³

Tratamiento

Debido a que los ensayos controlados con distribución al azar han demostrado la eficacia de la plasmaféresis y la inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento del síndrome de Guillain-Barré, el tratamiento debe administrarse a pacientes con superposición de síndrome de Miller-Fisher-síndrome de Guillain-Barré o encefalitis de Bickerstaff-síndrome de Guillain-Barré. Aunque en general los resultados de este tratamiento en pacientes con encefalitis de Bickerstaff son buenos, varios pacientes han fallecido. Por tanto, los pacientes con encefalitis de Bickerstaff, pero no síndrome de Miller-Fisher, deben recibir inmunoglobulina intravenosa o plasmaféresis.²⁴

La plasmaféresis, seguida de un curso de inmunoglobulina intravenosa, no es significativamente mejor que la plasmaféresis o inmunoglobulina solas. La administración de prednisolona o metilprednisolona no aceleran significativamente la recuperación ni afectan el resultado a largo plazo en pacientes con síndrome de Guillain-Barré. Un estudio mostró que la administración combinada de globulina inmunitaria y metilprednisolona no fue más eficaz que la globulina inmunitaria sola, aunque el análisis de factores pronóstico sugirió un efecto a corto plazo.¹⁰

No se han realizado ensayos con distribución al azar de tratamiento para los pacientes con el síndrome de Miller-Fisher. En un análisis retrospectivo, la inmunoglobulina intravenosa, pero no la plasmaféresis, aceleró ligeramente la recuperación de la oftalmoplejía o ataxia en los pacientes con síndrome de Miller-Fisher, aunque el tiempo para completar la recuperación se mantuvo sin cambios.

La encefalitis de Bickerstaff se asocia con una respuesta inflamatoria más prominente que el síndrome de Miller-Fisher; la inhibición de metaloproteinasas de la matriz o citocinas proinflamatorias puede ser una opción terapéutica.²⁵ El tratamiento dirigido específicamente a la reparación de la barrera hematoencefálica es con inhibidores de las metaloproteinasas en la fase inflamatoria de la enfermedad, ésta podría ser una estrategia terapéutica prometedora para pacientes con encefalitis de Bickerstaff y, al combinar inhibidores de la actividad de metaloproteinasas y del TNF- α , puede reducirse la gravedad de la enfermedad.¹³

Los objetivos de rituximab son las células que expresan CD20 y por un mecanismo complejo y poco entendido media anticuerpos y la respuesta inmunitaria dependiente del complemento. Los estudios de síndrome de Miller-Fisher en ratones sugieren que en la periferia el anti-GQ1b se une

a las principales terminaciones presinápticas del nervio motor que conducen a la activación del complemento y formación del complejo de ataque a la membrana. Por tanto, se piensa que rituximab podría ser eficaz en el tratamiento de los síndromes GQ1b. La historia natural de la encefalitis de Bickerstaff suele ser monofásica, con tendencia a la remisión y es probable que el paciente que recibió rituximab mejorara a pesar del tratamiento con el intercambio de plasma que ya había recibido, que retrasó la recuperación. Sin embargo, rituximab no fue perjudicial en el paciente y puede ser que valga la pena considerarlo en otros casos graves de encefalitis de Bickerstaff, cuando los tratamientos convencionales no han sido efectivos.²⁶

Se ha demostrado que fasudil, un inhibidor de la cinaasa Rho, tiene efectos terapéuticos en los pacientes con neuritis autoinmunitaria experimental.¹⁰

Los experimentos recientes investigaron el anticuerpo monoclonal anticomplemento, eculizumab, en neuropatías antigangliósidos. Este agente protegió contra el daño mediado por complemento en un modelo murino del síndrome de Miller-Fisher.^{10,26}

Agradecimiento

Al Dr. Andrés Domínguez Borgua, por su importante papel en la formación de médicos internistas de esta institución y su apoyo para realizar esta revisión.

REFERENCIAS

1. Shahrizaila N, Yuki N. Review Bickerstaff brainstem encephalitis and Fisher syndrome: anti-GQ1b antibody syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:576-583.
2. Bickerstaff E, Cloake P. Mesencephalitis and rhombencephalitis. *Br Med J* 1951;2:77-81.
3. Bickerstaff E. Brain-stem encephalitis: further observations on a grave syndrome with benign prognosis. *Br Med J* 1957;1:1384-1387.

4. Miller C. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). *N Engl J Med* 1956;255:57-65.
5. Deschle F, di Pace J, Carnero E, Hryb J, Perassolo M. Síndrome de Fisher-Bickerstaff: espectro clínico del anti-GQ1b. *Neurol Arg* 2013.
6. Hasegawa Y, Kawabata K, Nakai N, Tujimoto M, Takahashi A. Paralytic mydriasis in Bickerstaff brainstem encephalitis. Report of three cases. *Autonomic neuroscience: Basic and clinical US* 2013;177:53.
7. Koga M, Kusunoki S, Kaida K, Uehara R, et al. Research paper. Nationwide survey of patients in Japan with Bickerstaff brainstem encephalitis: epidemiological and clinical characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:1210-1215.
8. Shameem R, Sonpal N, Hamid M, Orsher S, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis: A rare variant of the anti-Gq1b antibody syndrome. *Practical Neurology* 2013;28-31.
9. Yuki N, Shahrizaila N. How do we identify infectious agents that trigger Guillain-Barre syndrome, Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis? *J Neurol Sci* 2011;1-5.
10. Yuki N, Hartung H. Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:2294-2304.
11. Yuki N. Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis (Fisher-Bickerstaff syndrome). *J Neuroimmunol* 2009;215:1-9.
12. Yuki N, Hattori T, Kuwabara S. Bickerstaff's brainstem encephalitis after an outbreak of *Campylobacter jejuni* Mori M, Koga enteritis. *J Neuroimmunol* 2008;196:143-146.
13. Saito K, Shimizu F, Koga M, Sano Y, et al. Research paper blood-brain barrier destruction determines Fisher/Bickerstaff clinical phenotypes: an *in vitro* study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:756-765.
14. Yuki N. Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis (Fisher-Bickerstaff syndrome). *J Neuroimmunol* 2009;215:1-9.
15. Yuki N, Hirata K. Complement activation by anti-GQ1b antibodies in Fisher syndrome and its variants. *J Neuroimmunol* 2013;258:100-101.
16. Debreczeni R, Orosz P, Bihari J, Bereczki D. Bickerstaff brainstem encephalitis-A case report. *J Neurol Sci* 2013;629-678.
17. Odaka M, Yuki N, Yamada M, Koga M, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis: clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain-Barre syndrome. *Brain* 2003;126:2279-2290.
18. Dong H, Liu Z, Tang Y, Lu Y, et al. Recurrent Fisher-Bickerstaff syndrome: report of a Chinese case. *Chin Med J* 2011;124:2786-2788.
19. Travararou M, Kitsos D, Marousi S, Panagopoulos G, et al. Atypical Bickerstaff's brainstem encephalitis: Clinical vigilance ensures favourable prognosis. *J Neurol Sci* 2013;629-678.
20. Lee S, Lim G, Kim J, Oh S, et al. Acute ophthalmoplegia (without ataxia) associated with anti-GQ1b antibody. *Neurology* 2008;71:426-429.
21. Wakerley B, Soon D, Chan Y, Yuki N. Atypical Bickerstaff brainstem encephalitis: ataxic hypersomnolence without ophthalmoplegia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1206-1207.
22. Wada Y, Yanagihara C, Nishimura Y, Funakoshi K, Odaka M. Delirio en dos pacientes con encefalitis de Bickerstaff. *J Neurol Sci* 2008;269:184-186.
23. Weidauer S, Ziemann U, Thomalske C, Gaa J, et al. Vasogenic edema in Bickerstaff's brainstem encephalitis. A serial MRI study. *Neurology* 2003;61:836-838.
24. Cho J, Kim G, Choi S, Lee J. The brainstem auditory evoked potentials in two cases of Bickerstaff's brainstem encephalitis. *Clin Neurophysiol* 2010;121:216.
25. Kuwabara S, Misawa S, Mori M. Is "Bickerstaff brainstem encephalitis" really encephalitis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;7:712.
26. Hardy T, Barnett M, Mohamed A, Garsia R, Davies L. Severe Bickerstaff's encephalitis treated with Rituximab: Serum and CSF GQ1b antibodies. *J Neuroimmunol* 2012;251:107-109.