

# Panencefalitis esclerosante subaguda: una enfermedad que todavía existe

A. Lassaletta Atienza, M. Cebrero García, R. Martino Alba, P. González-Santiago y E. García-Frías

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Madrid. España.

La panencefalitis esclerosante subaguda (PEES) es una enfermedad rara y de curso fatal, que afecta de forma progresiva al sistema nervioso central. Está causada por la infección persistente de una forma mutante del virus del sarampión. En países desarrollados la incidencia de PEES es muy baja; no ocurre lo mismo en países menos favorecidos, donde existen todavía zonas endémicas de sarampión y la vacunación no está al alcance de la mayoría de la población.

Se presenta una niña española de 8 años con mioclonías rítmicas y simétricas. Como antecedentes tan sólo destacaba un ingreso hospitalario por sarampión a los 13 meses de edad. No presentaba deterioro cognitivo ni intelectual. Las técnicas de neuroimagen fueron normales, así como los electroencefalogramas iniciales. En la electroforesis en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR) se detectaron bandas oligoclonales. Los niveles de anticuerpos antisarampión en suero y LCR eran muy elevados.

Se inició tratamiento con metisoprinol oral e interferón alfa por vía intraventricular con lo que se ha detenido la progresión de la enfermedad.

Se subraya la importancia que tiene incluir la PEES en el diagnóstico diferencial de pacientes que consultan por deterioro cognitivo, disminución del rendimiento escolar o trastornos del movimiento. Se debe prestar especial atención a la población inmigrante procedente de países donde la PEES presenta una mayor incidencia que en España.

## Palabras clave:

*Panencefalitis esclerosante subaguda. Sarampión. Interferón alfa. Metisoprinol.*

## SUBACUTE SCLEROSING PANENCEPHALITIS: A STILL EXISTING DISEASE

**Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) is a rare entity with an invariably fatal course that progressively affects the central nervous system. It is caused by persistent infection with the wild-type measles virus. While rare in**

**industrial countries, it is not infrequent in developing countries, where there are still areas of endemic measles infection and immunization is not yet generalized.**

**We describe an eight-year-old Spanish girl who presented rhythmic and symmetric myoclonus. She contracted measles at 13 months and required hospitalization. No cognitive deterioration was found. Neuroimaging and the initial electroencephalogram were normal. Oligoclonal bands and high titers of measles antibodies were found in serum and cerebrospinal fluid.**

**She was treated with oral metisoprinol and intraventricular alpha-interferon (IFN- $\alpha$ ) and showed no further progression of her symptoms.**

**The importance of including SSPE in the differential diagnosis of patients consulting for school failure, neurological deterioration or movement disorders is highlighted. Special attention should be paid to the immigrant population from countries where the incidence of SSPE is greater than in Spain.**

## Key words:

*Subacute sclerosing panencephalitis. Measles virus. Alpha-interferon. Metisoprinol.*

## INTRODUCCIÓN

La panencefalitis esclerosante subaguda (PEES) es una enfermedad infrecuente que deteriora progresivamente el sistema nervioso central (SNC). Está causada por la infección persistente de una forma mutante del virus del sarampión<sup>1</sup>. Aunque el desarrollo de la vacuna del sarampión en 1963 y su posterior implantación redujeron extraordinariamente la incidencia de PEES en los países desarrollados, ésta sigue siendo elevada en países donde la infección natural por sarampión es frecuente y la vacunación no está generalizada (India, África, Este de Europa, América del Sur y Central y Oriente Medio)<sup>2</sup>. El inicio de la enfermedad suele manifestarse con cambios en la personalidad, disminución del rendimiento escolar, alucinaciones, etc., para posteriormente aparecer mioclo-

*Correspondencia:* Dr. A. Lassaletta Atienza.

Servicio de Pediatría. Hospital Príncipe de Asturias.  
Ctra. Alcalá - Meco, s/n. Alcalá de Henares. 28805 Madrid. España.  
Correo electrónico: lassaalvaro@yahoo.com

Recibido en octubre de 2002.

Aceptado para su publicación en febrero de 2003.

nías resistentes a los tratamientos habituales. La enfermedad progresa a un estado vegetativo y a la muerte en aproximadamente 1-3 años. No existe tratamiento específico para la PEES, si bien en los últimos años se han comenzado a utilizar diversos antivirales, con los que se ha comprobado un enlentecimiento en la progresión de la enfermedad<sup>3</sup>. Se expone el caso de una paciente que 7 años después de presentar el sarampión, comenzó con los síntomas de la complicación más temida y grave de esta enfermedad exantemática: la PEES, una enfermedad que todavía existe.

### OBSERVACIÓN CLÍNICA

A principios de agosto de 2001, una niña española de etnia gitana y 8 años de edad, acudió a nuestro servicio, porque 2 semanas antes sus padres habían notado fáciles caídas al suelo que creían injustificadas; con menor frecuencia también observaron que se le caían objetos de las manos. Referían movimientos anómalos de los miembros superiores, que describían como "sacudidas" rítmicas. No reconocían cambios de conducta, empeoramiento de su rendimiento escolar, que había sido siempre regular, ni pérdida de adquisiciones; tampoco alteraciones en el nivel de conciencia, ni ingesta de fármacos o tóxicos.

Nacida en la provincia de Madrid, entre sus antecedentes personales sólo destacaba un ingreso previo en nuestro centro a los 13 meses de edad por sarampión complicado con una neumonía de lóbulo medio. Recibió las inmunizaciones del calendario vacunal español en las fechas correctas, incluida la vacuna del sarampión a los 15 meses. Padres sanos no consanguíneos. Hermana de 3 años, afectada de vitíligo.

En la exploración física se recogieron los siguientes datos: temperatura, 36,7 °C; presión arterial, 116/56 mmHg; frecuencia cardíaca, 88 lat./min. Las medidas antropométricas se encontraban dentro de límites normales para su edad. Normoconfigurada. Presentaba mioclonías que afectaban tronco y extremidades superiores, súbitas, bruscas, simétricas, que aparecían en reposo y en movimiento y que propulsaban su cuerpo hacia delante, ocasionando caídas fáciles. Su frecuencia aproximada era una cada 7-9 s, con una duración de décimas de segundo. Mantenía un buen grado de conversación, aunque su discurso se entrecortaba coincidiendo con cada uno de los episodios mioclónicos. Estos episodios desaparecían con el sueño. Mantenía buena comprensión, capacidad de ideación y configuración normal del lenguaje. El resto de la exploración física y neurológica no mostró hallazgos. Los movimientos anormales respondieron en los primeros momentos a diazepam y a fenitoína intravenosos, por lo que se inició tratamiento con ácido valproico por vía oral y posterior asociación con clonacepam (que se suspendió a las 48 h por efectos adversos) sin que se consiguiera mejoría.

Dentro de las exploraciones complementarias que se realizaron al inicio del ingreso conviene destacar: fondo de ojo normal, hemograma, perfil bioquímico, gasometría, hormonas tiroideas, ceruloplasmina, proteína C reactiva, antiestreptolisina O, lactato y bioquímica básica del líquido cefalorraquídeo (LCR) dentro de límites normales. Estudio toxicológico y metabólico sin hallazgos. Serologías de virus hepatotropos, de la inmunodeficiencia humana, toxoplasma, virus de Epstein-Barr, *Brucella* y citomegalovirus, negativas. La tomografía computarizada y la resonancia magnética (RM) craneales fueron normales. Electroencefalograma (EEG) inicial normal.

En la electroforesis en suero aparecieron bandas oligoclonales en la región gamma, con un aumento de inmunoglobulina G (IgG). La electroforesis del LCR, con bandas oligoclonales en la región gamma mostró elevación de la IgG de 16,1 mg/dl (normal, 1,7-3,4 mg/dl) con una tasa corregida de la síntesis de IgG de 5,24 (normal < 0,77) y barrera hematoencefálica indemne (tasa albúmina LCR/suero: normal). Todo esto indicaba que existía una síntesis intratecal de IgG. Ante la sintomatología y el antecedente de sarampión en la infancia se enviaron muestras de sangre y LCR al laboratorio de referencia para la determinación cuantitativa del título de anticuerpos antisarampión, resultando éstos muy elevados en suero: 20.482 U y en LCR: 15.127 U (normalmente indetectables), lo que confirmó el diagnóstico de PEES.

Desde el momento del diagnóstico se inició tratamiento con piracetam y metisoprinol por vía oral. A las 4 semanas se colocó un catéter intraventricular con reservorio subcutáneo tipo Ommaya y se comenzó la administración intraventricular de interferón alfa 2b (IFN- $\alpha_{2b}$ ) en dosis progresivas hasta alcanzar 2 millones de unidades 2 veces a la semana, que se mantienen en la actualidad. Los EEG continuaron siendo normales, hasta que a los 2 meses de evolución apareció un enlentecimiento difuso con complejos de Radermecker. Las mioclonías han sido resistentes a todos los tratamientos excepto a la carbamacepina, con la que casi desaparecieron, pero que lamentablemente hubo que retirar por la aparición de serios efectos adversos (incluida una crisis tonicoclónica generalizada). Actualmente (tras 10 meses de tratamiento), la paciente recibe metisoprinol, IFN- $\alpha_{2b}$  y piracetam. La enfermedad se ha estabilizado. No existen signos de progresión en la exploración física y las mioclonías han disminuido en intensidad y en frecuencia (actualmente una cada 12-13 s), lo cual le permite la deambulación independiente, incluyendo juegos deportivos y proseguir la escolarización normal. Tampoco se ha comprobado progresión en las pruebas de neuroimagen ni en la valoración de la capacidad intelectual (*Brief Assessment Exam*<sup>4</sup> y *Neurological Disability Assessment*<sup>5</sup>). Asimismo, el índice de síntesis de IgG en LCR ha disminuido con el tratamiento, lo que se considera un marcador de respuesta al mismo<sup>1</sup> (tabla 1).

TABLA 1. Parámetros que evalúan la respuesta al tratamiento

	Pretratamiento (agosto de 2001)	Noviembre de 2001	Enero de 2002	Mayo de 2002
Índice síntesis IgG (mg/24 h) <sup>a</sup>	66,5	31,25	40,55	14,95
EEG <sup>b</sup>	Normal	Radermecker		Radermecker
RM <sup>c</sup>	Normal			Normal
BAE <sup>d</sup>	0	2	4	2
NDA <sup>e</sup>	10%	10%	13%	12%

<sup>a</sup>Valores normales < 3,3 mg/24 h (mayoría de PEES > 40-50; PEES graves > 300-400)<sup>2</sup>.

<sup>b</sup>Electroencefalograma.

<sup>c</sup>Resonancia magnética.

<sup>d</sup>BAE: Brief Assessment Examination. Intervalo 0-30. Peor puntuación 30 puntos<sup>4</sup>.

<sup>e</sup>NDA: Neurological Disability Assessment. Máxima discapacidad neurológica 100%<sup>5</sup>.

## DISCUSIÓN

Existen múltiples teorías sobre la persistencia del virus del sarampión en el SNC después de la infección aguda. La más aceptada es que existe una respuesta inmunitaria parcial, insuficiente para aniquilar el virus en el momento de la infección aguda, pasando éste a una fase quiescente, hasta su nueva reactivación e inicio de la sintomatología de la PEES<sup>1</sup>. Por ello, existe mayor riesgo de presentar PEES en los niños que contraen el sarampión en edades tempranas, sobre todo en menores de 18 meses, cuando el sistema inmunitario todavía es inmaduro.

La incidencia estimada de PEES en el mundo desarrollado es de aproximadamente 1 caso por millón de habitantes. Esta cifra se eleva hasta 20-100 casos por millón en países en vías de desarrollo<sup>6</sup>, donde el sarampión es todavía una enfermedad endémica (Este de Europa, África, Oriente Medio, Sur de Asia y América central y del sur). En sus últimas revisiones, Dyken<sup>1</sup> y Anlar et al<sup>7</sup> han encontrado un notable aumento en el número de casos registrados en el mundo en los últimos 4 años (1997-2000). Aunque se ha sugerido la existencia de PEES secundaria a la vacunación (sin haber existido previamente enfermedad) hay quien considera esta posibilidad improbable y se cree que estos casos fueron secundarios a infecciones subclínicas o incorrectamente diagnosticadas<sup>2,6</sup>. La edad de inicio de los síntomas ocurre entre los 5 y los 15 años. Se han descrito casos a edades tan tempranas como los 4 meses y tan tardías como los 54 años. Como prevención de la enfermedad actualmente se recomienda la vacunación antisarampión a los 9 meses con una dosis de recuerdo a los 15 meses<sup>7</sup>.

Los pacientes afectados de PEES comienzan con una sintomatología muy vaga e inespecífica que consiste en irritabilidad, distracciones frecuentes, falta de atención en clase, hiperactividad, perplejidad, agnosias fugaces, alucinaciones, etc.<sup>1,2,6,8</sup>. Todos estos síntomas conducen a una disminución del rendimiento escolar. Con frecuencia estos pacientes son diagnosticados de alteraciones psiquiátricas. Ocasionalmente, la primera manifestación de la enfermedad se produce en forma de una única crisis

convulsiva. Esta primera fase dura entre varias semanas y 6 meses en la mayoría de los casos. Transcurrido este tiempo aparece el síntoma más típico de la PEES que son las mioclonías, momento en el cual se realiza el diagnóstico de la enfermedad en la mayoría de los casos. Estos movimientos consisten en sacudidas mioclónicas extensas, que se repiten con un intervalo fijo (entre 5 y 15 s), generalmente simétricas y que afectan especialmente a la musculatura axial<sup>8</sup>. Desaparecen durante el sueño, como el resto de trastornos del movimiento. Se manifiestan en forma de interrupciones bruscas de la marcha, produciendo caídas frecuentes, por lo que el paciente llega a rechazar la deambulación. Las mioclonías progresan en intensidad a medida que avanza la enfermedad, y pueden complicarse con trastornos del movimiento más complejos como coreoatetosis, distonías, ataxia cerebelosa, etc. En fases avanzadas, la demencia progresa, disminuye la capacidad de comunicación, la alimentación es difícil y se pierde el control de esfínteres. Las mioclonías van desapareciendo a medida que los pacientes evolucionan hacia un estado estuporoso, con rigidez de decorticación o descerebración y disfunción autonómica, produciéndose finalmente la muerte<sup>2</sup>.

El diagnóstico de la PEES se basa en los hallazgos clínicos, electroencefalográficos y en el aumento del título de anticuerpos antisarampión en suero (> 1:124) y LCR (> 1:8). La biopsia cerebral ya no es necesaria para el diagnóstico. Un individuo que haya pasado el sarampión y que no desarrolle una PEES presenta, en condiciones normales, niveles de anticuerpos antisarampión indetectables en LCR. En el LCR de la PEES los títulos de proteínas son normales o se encuentran ligeramente elevados, con un aumento de la fracción gammaglobulina superior al 20% del total de proteínas. La IgG se encuentra elevada en suero y en LCR presentando bandas oligoclonales en la electroforesis. En la PEES la elevación de la IgG en LCR se produce por síntesis intratecal, es decir, con barrera hematoencefálica intacta (relación albúmina suero/LCR normal, relación anticuerpos antisarampión entre el suero y el LCR reducida).

En las primeras fases de la enfermedad el EEG suele ser normal, o muestra tan sólo una lentificación moderada inespecífica. Posteriormente aparecen complejos periódicos de ondas lentas de alto voltaje, simultáneas en todas las derivaciones, denominados complejos de Radermcker. Los estudios de neuroimagen (la RM es la técnica más sensible) no permiten establecer el diagnóstico de PEES, pero sí ayudan en el diagnóstico diferencial y además sirven para el seguimiento de la progresión de la PEES y de su tratamiento. Los hallazgos no se correlacionan con la sintomatología del paciente<sup>9</sup>.

A fecha de hoy no existe ningún tratamiento curativo para la PEES. Los tratamientos aplicados en los últimos 20 años han conseguido mejorar la calidad de vida y aumentar el período de supervivencia de los afectados. En la actualidad existen dos tratamientos que han mejorado la morbimortalidad de esta terrible enfermedad: el metisoprinol y el IFN<sup>2,3,10-13</sup>. El metisoprinol es un antiviral e inmunomodulador que se comenzó a utilizar en los pacientes con PEES en 1979 y cuya única indicación clínica es este proceso. El IFN- $\alpha$ , descubierto en 1957 y utilizado en numerosas enfermedades, comenzó a ser administrado para tratar la PEES en 1991 por Gascón et al<sup>14</sup>. Tiene una acción indirecta sobre las células infectadas, donde inhibe la replicación viral; además, estimula la citotoxicidad de las células naturales asesinas (*natural killer*) que se encuentran disminuidas en el SNC de pacientes con PEES<sup>2</sup>. Existen muchos estudios publicados con estos fármacos asociados<sup>2,3,10-14</sup>, si bien el número de pacientes es escaso y el tiempo de seguimiento breve. Casi todos concluyen que con el tratamiento en fases precoces<sup>3,10,13</sup> puede detenerse la progresión de la enfermedad (que algunas series describen hasta en el 44-55 % de los casos) e, incluso, conseguir una leve mejoría<sup>2,13,18</sup>. A largo plazo (hasta 9 años de seguimiento) se ha constatado que la tasa de supervivencia de los tratados con IFN y metisoprinol, y de los no tratados prácticamente se iguala<sup>11</sup>. La vía más idónea de administración del IFN es la intraventricular. Se ha comprobado que la administración intratecal o intravenosa del IFN no consigue concentraciones suficientes en los ventrículos<sup>15</sup>. Los efectos secundarios descritos para el IFN son múltiples, pero en general es bien tolerado por pacientes pediátricos. En cuanto al metisoprinol, el efecto secundario más frecuente es la hiperuricemia. En todos los estudios se ha constatado un empeoramiento al retirar el tratamiento con IFN, por lo que la tendencia actual es a prolongar el tratamiento indefinidamente. Otros tratamientos que se han utilizado en casos aislados son cimetidina<sup>16</sup>, ribavirina<sup>17</sup>, gammaglobulinas<sup>18</sup>, IFN- $\beta$ <sup>12</sup>, trihexifenidilo y existe la referencia escrita de un paciente con PEES y leucemia linfoblástica aguda que fue tratado con fármacos citotóxicos<sup>19</sup> (L-asparaginasa, citarabina, etc.) y presentó una clara remisión de la sintomatología correspondiente a la PEES. Para el tra-

tamiento de las mioclonías, el fármaco más recomendado es la carbamacepina<sup>1,20</sup>.

Nuestro objetivo con esta publicación es presentar un nuevo caso de PEES en España y subrayar la importancia que tiene el considerar siempre la PEES dentro del diagnóstico diferencial de los pacientes que consultan por mal rendimiento escolar y algún tipo de deterioro intelectual o trastornos del movimiento, sobre todo en los últimos años, en los que se ha descrito un aumento de casos a nivel mundial y en los que vivimos un incremento considerable de la población inmigrante, que suele venir de países en los cuales el sarampión es una enfermedad endémica y en donde la vacunación no es una pauta habitual.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dyken PR. Neuroprogressive disease of post-infectious origin: A review of a resurging subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2001;7:217-25.
2. Gascon GG. Panencefalitis esclerosante subaguda: actualización 1997. *Rev Neurol* 1997;25:945-53.
3. Michel N, Fayad MD, Bassem I, Yamout MD, Salman Mroueh MD. Alpha-Interferon in the Treatment of Subacute Sclerosing Panencephalitis. *J Child Neurol* 1997;12:486-8.
4. Nester MJ. Use of a Brief Assessment Examination in a Study of Subacute Sclerosing Panencephalitis. *J Child Neurol* 1995;11:173-83.
5. Dyken PR, Swift A, DuRant RH. Long-term follow-up of patients with Subacute Sclerosing Panencephalitis treated with Inosiplex. *Ann Neurol* 1982;11:359-64.
6. Park SY, Col S. Subacute Sclerosing Panencephalitis in an Identical Twin. *Pediatrics* 1999;104:1390-4.
7. Anlar B, Köse G, Güner Y, Altunbasak S, Haspolat S, Okan M. Changing epidemiological features of subacute sclerosing panencephalitis. *Infection* 2001;29:192-5.
8. Maldonado Y. Panencefalitis esclerosante subaguda. En: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editores. *Nelson Tratado de Pediatría*. 16.ª ed. Madrid: Mac Graw-Hill, 2000; p. 1041-4.
9. Brismar J, Gascon GG, Von Steyen KV, Bohlega S. Subacute Sclerosing Panencephalitis: Evaluation with CT and MR. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996;17:761-72.
10. Yalaz K, Anlar B, Oktem F, Aysun S, Ustacelebi S, Gurcay O, et al. Intraventricular interferon and oral Inosiplex in the treatment of Subacute Sclerosing Panencephalitis. *Neurology* 1992;42:488-91.
11. Anlar A, Yalaz K, Öktem F, Gülsen K. Long-term follow-up of patients with Subacute Sclerosing Panencephalitis treated with intraventricular  $\alpha$ -interferon. *Neurology* 1997;48:526-8.
12. Anlar B, Yalaz K, Köse G, Saygi S.  $\beta$ -interferon plus Inosiplex in the treatment of Subacute Sclerosing Panencephalitis. *J Child Neurol* 1998;13:557-9.
13. Gascon G, Yamani S, Crowell J, Stigsby B, Nester M, Kanaan I, et al. Combined oral isoprinosine-intraventricular  $\alpha$ -interferon therapy for Subacute Sclerosing Panencephalitis. *Brain Dev* 1993;15:346-55.
14. Gascón G, Yamani S, Cafege A, Flock L, Al-Sedairy S, Parhar RS, et al. Treatment of SSPE with alpha interferon. *Ann Neurol* 1991;30:227-8.

15. Smith RA, Kingsbury D, Alksne J, Norris F, Wills RJ. Distribution of interferon in cerebrospinal fluid after systemic, intrathecal, and intraventricular administration. *Ann Neurol* 1982;12:81.
16. Anlar B, Gücüyener K, Imir T, Yalaz K, Renda Y. Cimetidine as an immunomodulator in Subacute Sclerosing Panencephalitis: A double blind, placebo-controlled study. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:578-81.
17. Hosoya M, Shigeta S, Mori S, Tomoda A, Shiraishi S, Miike T, et al. High-Dose Intravenous Ribavirin Therapy for Subacute Sclerosing Panencephalitis. *Antimicrob Agents Chemoter* 2001;45:943-5.
18. Gürer Y, Kükner S, Sarica B. Intravenous  $\gamma$ -Globulin Treatment in a Patient with Subacute Sclerosing Panencephalitis. *Pediatr Neurol* 1996;14:72-4.
19. Al Rajeh S, Kabiraj M, Fawaz I, Daif A, Jarallah A. Can cytotoxic drugs cure Subacute Sclerosing Panencephalitis? *Lancet* 1995; 346:377.
20. Hayashi T, Ichiyama T, Nishikawa M, Furukawa S. Carbamazepine and myoclonus in SSPE Subacute Sclerosing Panencephalitis. *Pediatr Neurol* 1996;14:346.