

# Panencefalitis esclerosante subaguda: importancia de la prevención del sarampión

M. Camaño González, F. Suárez, S. Piñeiro Conde, B. Felgueroso  
Hospital «Juan Canalejo». A Coruña

## Resumen

La panencefalitis esclerosante subaguda es la complicación más severa causada por el virus del sarampión, una infección persistente del sistema nervioso central.

Se presenta el caso de un niño español de 11 años de edad, con cambio de comportamiento y pérdida de habilidades intelectuales. Como antecedentes personales destacaba que había padecido el sarampión a los 8 meses, y estaba adecuadamente vacunado. En la rápida progresión de la enfermedad presentó mioclonías rítmicas y simétricas con alteración inicial en el electroencefalograma y la resonancia magnética. En la electroforesis del suero y el líquido cefalorraquídeo se detectaron bandas oligoclonales, con niveles de anticuerpos antisarampión muy elevados. Se inició tratamiento con isoprinosina oral para intentar detener la progresión de la enfermedad.

Se pretende mostrar una complicación poco frecuente del sarampión, pero con pronóstico fatal y una elevada morbimortalidad, aunque es una enfermedad prevenible mediante vacunación masiva. Cabe subrayar la importancia de incluirlo en el diagnóstico diferencial de los pacientes que consultan por presentar disminución del rendimiento escolar, deterioro cognitivo y de sus habilidades, junto con trastornos del movimiento.

En los últimos años todavía se han detectado brotes de sarampión en muchos países desarrollados, incluida España, y la causa no sólo ha sido la emigración.

## Palabras clave

Encefalitis esclerosante subaguda, encefalitis, interferón alfa, isoprinosina, sarampión

## Introducción

La panencefalitis esclerosante subaguda (PEES) es una encefalitis crónica causada por una infección persistente del sistema nervioso central por forma mutante del virus del sarampión. Dawson (1930) fue el primero en describirla con claridad y postular una causa vírica, antes del aislamiento del virus del sarampión en los cerebros de pacientes con PEES.

El 85% de los casos se presentan entre los 5 y los 15 años de edad, sobre todo en los niños que padecieron sarampión antes

## Abstract

*Title:* Subacute sclerosing panencephalitis: the importance of preventing measles

Subacute sclerosing panencephalitis is the most severe complication caused by the measles virus, a persistent infection of the central nervous system.

We present the case of an 11-year-old Spanish boy showing behavioural changes and a loss of intellectual abilities. Noteworthy in his medical history was measles suffered at the age of 8 months, and the fact that he was adequately vaccinated. The rapid progression of the disease involved rhythmic and symmetric myoclonus with an initial alteration of the EEG and NMR. Oligoclonal bands were detected in the electrophoresis of the serum and CSF, with very high levels of anti-measles antibodies. A treatment with oral Isoprinosine was started with the aim of preventing the disease from progressing.

The objective is to present a complication of measles that is rare, but with a fatal prognosis and high morbimortality, and that can be prevented by mass vaccination. It also highlights the importance of including the disease in the differential diagnosis of patients who seek medical advice because of a decline in academic performance, cognitive deterioration and the deterioration of their abilities, as well as movement disorders.

In recent years, measles outbreaks have still been detected in many developed countries, including Spain, and emigration has not been the only cause.

## Keywords

Subacute sclerosing encephalitis, encephalitis, interferon alpha, Isoprinosine, measles

de los 18 meses de edad. Es más frecuente en niños que en niñas, y está más relacionado con las personas que viven en zonas rurales y con las que tienen un nivel socioeconómico bajo<sup>1</sup>.

El 70% de los casos tienen un curso agudo, subagudo o progresivo crónico, y remite en menos del 10%. El comienzo suele ser insidioso, marcado por cambios sutiles en el comportamiento y el deterioro del rendimiento escolar, aunque en ocasiones la enfermedad se inicia con crisis convulsivas. La enfermedad neurológica es progresivamente más grave; se inicia con cefalea y, en una segunda fase, aparecen contracciones

mioclónicas masivas, repetitivas y simétricas, a intervalos de 5-10 segundos, que afectan sobre todo a la musculatura axial y desaparecen durante el sueño<sup>1</sup>. La enfermedad progresa a un estado vegetativo y a la muerte en aproximadamente 1-3 años. No existe tratamiento específico, pero en los últimos años se han comenzado a utilizar diversos antivirales para retrasar la progresión de la enfermedad<sup>2</sup>.

El diagnóstico se basa en hallazgos clínicos, electroencefalográficos (EEG) y en el aumento del título de anticuerpos del sarampión en suero (1/128) y en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (1/8); una relación disminuida de anticuerpos contra el sarampión entre suero y LCR (<1:200) indica que la barrera hematoencefálica está intacta y que la producción es intratecal (relación albúmina suero/LCR normal). La cifra de proteínas en el LCR es normal o ligeramente elevada, con un aumento de la fracción de gammaglobulina superior al 20% del total de las proteínas. La biopsia cerebral ya no es necesaria para el diagnóstico.

En la fase mioclónica, la mayoría de los pacientes presentan episodios de supresión-descarga, en los que las ondas de amplitud lentas y picudas recurren a intervalos de 3-5 segundos sobre un fondo lento (complejos de Rademecker), aunque no es un patrón exclusivo de esta enfermedad. En fases más avanzadas, el EEG es cada vez más desorganizado, con un enlentecimiento disrítico aleatorio de alta amplitud, que puede disminuir en fase terminal.

Los estudios de neuroimagen, entre los cuales la resonancia magnética (RM) es la técnica más sensible, no permiten establecer el diagnóstico, pero sí ayudan a realizar el diagnóstico diferencial y sirven para efectuar el seguimiento de la progresión de la PEES y su tratamiento<sup>3</sup>.

El diagnóstico diferencial hay que establecerlo con las principales enfermedades que determinan una desmielinización progresiva (leucodistrofia metacromática, enfermedad de Krabbe en su forma juvenil o adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X)<sup>4</sup>. Las enfermedades cerebrales de depósito y las polidistrofias de no depósito, las leucodistrofias y las enfermedades desmielinizantes de la niñez también pueden producir convulsiones y parálisis similares a las de la PEES. En las fases tempranas se debe distinguir de las encefalitis víricas agudas, que son atípicas, y las infecciones por otros virus lentos, como la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob y la panencefalitis rubeólica progresiva<sup>1</sup>.

Se han ensayado diferentes estrategias terapéuticas: antivirales, como la isoprinosina, la ribavirina o amantadina, la gammaglobulina intravenosa, el interferón alfa intraventricular o intratecal, e inmunorreguladores como la cimetidina<sup>5</sup>. En la mayoría de los casos se logra una detención transitoria del curso progresivo de la enfermedad.

Para el manejo de las convulsiones y las mioclonías se han utilizado diversos convulsivos: ácido valproico, benzodiazepinas, fenitoína, carbamacepina y levetiracetam. El trihexifenidilo se ha mostrado como uno de los fármacos más efectivos en el control de las crisis en un estudio de Nunes et al.<sup>6</sup>.

El empleo de anticonvulsivos, el mantenimiento del estado de nutrición, el tratamiento precoz de las infecciones bacterianas secundarias, la fisioterapia y otras medidas de soporte también pueden prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida del paciente y su familia.

Seguidamente se describe el caso de un paciente que, 10 años después de presentar el sarampión, comenzó con los síntomas de una de las complicaciones con peor pronóstico de esta enfermedad exantemática, con un curso inexorable hacia la muerte en 2 años y 5 meses.

## Caso clínico

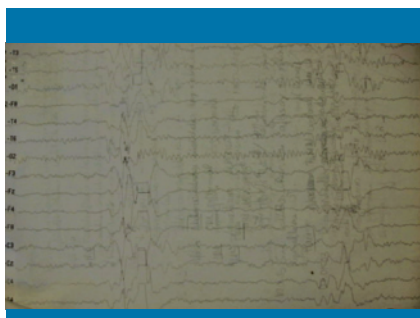
En diciembre de 2002, un paciente varón de 11 años de edad, acudió a urgencias por presentar un cambio de comportamiento y pérdida de habilidades intelectuales de un año de evolución. Siendo uno de los mejores alumnos de su clase, pasó a presentar incapacidad para realizar cálculos sencillos y articular frases largas, no respondía coherentemente ni podía escribir con corrección. No referían ingesta de fármacos o tóxicos ni alteraciones en el nivel de conciencia.

Había nacido en A Coruña y, como antecedentes personales, destacaba que había tenido el sarampión a los 8 meses. Recibió las vacunas correctas para su edad, incluida la del sarampión a los 15 meses. Era hijo de unos padres sanos no consanguíneos, y su tío materno era epiléptico.

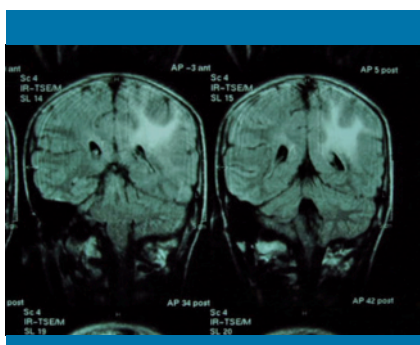
La exploración física reveló una temperatura de 36,9 °C, una presión arterial de 112/50 mmHg y una frecuencia cardiaca de 85 lpm. Las medidas antropométricas estaban dentro de los límites normales. Presentaba aplanamiento afectivo, bradipsiquia y labilidad emocional, y conectaba con el medio sin comunicación verbal comprensible. Las pruebas de coordinación motora eran deficientes, los reflejos rotulianos estaban exaltados simétricamente, las pupilas estaban isocóricas reactivas, y presentaba un leve nistagmo y una discreta dismetría.

A las 48 horas del ingreso presentó mioclonías en los miembros superiores e inferiores, súbitas y simétricas, de 7 segundos de duración, con mala respuesta a fenitoína, ácido valproico y diazepam. Posteriormente, se instauró tratamiento con aciclovir, Depakine® y corticoides, sin que se observara mejoría.

Entre los resultados de las exploraciones complementarias realizadas al ingreso, cabe destacar los siguientes: hemograma, bioquímica, gasometría, ASLO, PCR, ceruloplasmina, hormonas tiroideas, lactato y bioquímica del LCR dentro de los límites normales; estudio metabólico y toxicológico sin hallazgos; serologías para el virus de la inmunodeficiencia humana, virus hepatotropos, toxoplasma, virus Epstein-Barr, *Brucella* y citomegalovirus negativas; PCR para rubeola, sarampión, parvovirus B19, herpesvirus y enterovirus negativa; tomografía computarizada normal; el fondo de ojo fue normal al ingreso y durante la evolución de la enfermedad; en el EEG inicial presentaba paroxismos de ondas agudas y lentas de elevado vol-



**Figura 1.**  
*EEG con complejos de Rademecker*



**Figura 2.**  
*RM con lesión desmielinizante en región parietal izquierda*

taje, de predominio frontotemporal izquierdo y temporal derecho, sobre una actividad de fondo bien organizada, con evolución desfavorable, y a los 10 días presentó complejos de Rademecker (figura 1), caracterizados por descargas periódicas de ondas lentas y agudas de amplio voltaje (100-180 mV), seguidas de una actividad alfa de bajo voltaje; la RM al ingreso puso de manifiesto una lesión desmielinizante en la región parietal izquierda (figura 2).

En la electroforesis en suero aparecieron bandas oligoclonales en la región gamma, con aumento de inmunoglobulina G (IgG). La electroforesis de LCR, con bandas oligoclonales en la región gamma, mostró una elevación de la IgG de 24,60 mg/dL (normal: 1,7-3,4), y un aumento de las proteínas totales en el LCR de 90,40 mg/dL (normal: 20-40), con barrera hematoencefálica indemne (tasa de albúmina LCR/suero normal). Se enviaron muestras de sangre y LCR al Instituto de Salud Carlos III para la determinación del título de anticuerpos antisarampión, dada la sospecha de panencefalitis esclerosante subaguda (antecedente de sarampión en la infancia, sintomatología sugestiva y síntesis intratecal de IgG). Los títulos de anticuerpos antisarampión (100.000 detectados por enzimoimmunoanálisis) resultaron ser muy elevados en suero y LCR (normalmente son indetectables), lo que confirmó el diagnóstico de PEES.

Los episodios de mioclonías fueron resistentes a diferentes anticonvulsivos (ácido valproico, clonazepam, piracetam, levitiracetam, fenitoína, carbamacepina), con evolución tórpida, y el paciente precisó la realización de una gastrostomía para recibir alimentación y cuidados de rehabilitación. Tras el diagnóstico de PEES, se pautó inosiplex 100 mg/kg/día, pero no se observó en el paciente una mejoría evidente.

Finalmente, el paciente entró en una fase de demencia, estupor y coma, con rigidez de los miembros y postura de descorticación, y falleció a los 2 años y 5 meses de establecerse el diagnóstico.

## Discusión

La PEES constituye en la actualidad una patología infrecuente, particularmente donde existen programas de vacunación anti-sarampión precoces, regular y de amplia cobertura a la población.

De los 36 casos confirmados en 2001 en España, 2 pacientes procedían de China, 1 de Bali, 1 de Marruecos, 1 de Filipinas y 1 de Guinea Ecuatorial; el resto eran autóctonos. De esos 36 casos, la mayoría no había recibido ninguna dosis de la vacuna triple vírica. En febrero de 2003 se declararon 77 casos por un brote en Almería. En 2006 se registraron 197 casos de sarampión en España —los dos primeros eran importados (dos primos procedentes del Reino Unido que no estaban vacunados)—, un 42% eran pacientes de entre 21 y 32 años, y un 29% de entre 2 y 15 meses de edad.

En los últimos años, a pesar de la prevención mediante la vacunación, en varios países desarrollados se ha documentado la aparición de numerosos brotes de sarampión. En Estados Unidos se detectó un aumento de casos de sarampión desde 1989 hasta 1991. En este país se realizó un estudio en el que se refería que el riesgo estimado de desarrollar PEES fue 10 veces superior que el previamente estimado en 1982, por lo que se resaltó que la vacunación contra el sarampión previene más casos de PEES de lo que antes se había estimado<sup>7</sup>. Cabe destacar otros brotes en Canadá<sup>8</sup>, China<sup>9</sup>, Bulgaria<sup>10</sup>, Inglaterra y Gales<sup>11</sup> y Rumania (datos de noviembre de 2005, con el registro de 2.590 niños afectados).

Desde 1981, la primera dosis de la vacuna triple vírica se administra en nuestro país a los 15 meses, y la segunda, según cada comunidad autónoma, a los 11-13 años desde 1995 y a los 3-6 años desde 1999<sup>12,13</sup>. En 2006, tras el brote de sarampión en Madrid, con 197 casos, la Dirección General de Salud Pública aconsejó adelantar la primera vacuna triple vírica a los 12, 13 o 14 meses, por afectar el 29% de los casos a niños de entre 2 y 15 meses.

La Organización Mundial de la Salud aprobó el objetivo de eliminación del sarampión en la región de las Américas, la región Europea y la región del Mediterráneo, en los años 2000, 2007 y 2010, respectivamente. Estos objetivos no se han cumplido en la región de las Américas, debido a las bajas coberturas de vacunación en algunos países y a las importaciones del virus desde otras zonas geográficas (paradójicamente de nivel económico superior, como Italia, Francia y Japón), como recientemente ha ocurrido también en Venezuela y Colombia. En la región europea los resultados obtenidos hasta ahora son dispares. Mientras en España y otros países es más probable que se alcancen los objetivos, hay otros que, dada la baja

cobertura de vacunación en la población infantil, hacen frente a grandes epidemias, como es el caso de Italia, Alemania y Reino Unido<sup>14-17</sup>.

## Conclusión

El objetivo de este trabajo es presentar un nuevo caso de PEES en España y destacar la importancia de tener en consideración esta enfermedad ante un paciente con deterioro neuropsíquico progresivo y/o con trastornos del movimiento, ya que, a pesar de los programas sistemáticos de vacunación y las estrategias específicas aplicadas en algunos países, el sarampión continúa siendo una importante causa de morbimortalidad en el mundo.

El aspecto más importante en el diagnóstico diferencial es descartar las enfermedades potencialmente tratables, como las infecciones bacterianas y los tumores.

La infección persistente de sarampión, observada en la PEES, no se debe a partículas víricas completas, por lo que estos pacientes no suponen una fuente de contagio<sup>1</sup>.

La terapéutica actual muestra una mejoría en un bajo porcentaje de pacientes, aunque la defensa idónea es la prevención a través de la vacunación.

A pesar de que la mayoría de los casos se presentan en la región de África y del sudeste asiático, en los países desarrollados todavía existen brotes importantes de esta enfermedad potencialmente erradicable. ■

## Bibliografía

1. Maldonado Y. Panencefalitis esclerosante subaguda. En: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson. Tratado de pediatría. 17.ª ed. Madrid: Elsevier Science, 2004; 1.030-1.032.
2. Gascon GG. Randomized treatment study of inosiplex versus combined inosiplex and intraventricular interferon-alpha in subacute sclerosing panencephalitis: international multicenter study. *J Child Neurol*. 2004; 19(5): 342.
3. Lyon G. Childhood and adolescent hereditary metabolic disorders. En: Lyon G, Adams RD, Kolodny EH, eds. *Neurology of Hereditary Metabolic Diseases of Children*, 2.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 1996; 244-251.
4. Anlar B, Köse G, Gürer Y, Altunbasak S, Haspolat S, Okan M. Changing epidemiological features of subacute sclerosing panencephalitis. *Infection*. 2001; 29: 192-195.
5. 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: 578-581.
6. Nunes MI, et al. Trihexiphenidyl and isoprinosine in the treatment of SSPE. *Pediatr Neurol*. 1995; 13: 153-156.
7. Bellini WJ, Rota JS, Lowe LE, Katz RS, Dyken PR, Zaki SR, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: more cases of this fatal disease are prevented by measles immunization than was previously recognized. *J Infect Dis*. 2005; 192(10): 1.686-1.693.
8. Campbell C, Levin S, Humphreys P, Walop W, Brannan R. Subacute sclerosing panencephalitis: results of Canadian paediatric surveillance program and review of the literature. *BMC Pediatric*. 2005; 5(1): 47.
9. Ip P, Chung BH, Wong VC, Chang KY. Subacute sclerosing panencephalitis in children: prevalence in South China. *Pediatr Neurol*. 2004; 31(1): 46-51.
10. Bojinova V, Dimova P, Belopitova L, Mihailov A, Gatcheva N, Mihneva Z, et al. Subacute sclerosing panencephalitis in Bulgaria (1978-2002). *Neuroepidemiology*. 2004; 23(5): 254-257.
11. Miller C, Andrews N, Rush M, Munro H, Jin L, Miller E. The epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis in England and Wales 1990-2002. *Arch Dis Child*. 2004; 89(12): 1.145-1.148.
12. Vaqué Rafart J. Inmunidad colectiva o de grupo. *Vacunas*. 2001; 2: 22-29.
13. Madsen K, Hviid A, Vestergaard M, Schendel D, Wohlfahrt J, Thorsen P, et al. A population based study of measles, mumps and rubella vaccination and autism. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1.477-1.482.
14. Berger A. How does herd immunity work? *BMJ*. 1999; 319: 1.466-1.467.
15. Otenssen E, Dowdle W, Fenner F. Group report: how is eradication to be defined and what are the biological criteria? En: Dowdle W, Hopkin D, eds. *The Eradication of Infectious Diseases*. Chichester: John Wiley and Sons Inc., 1998; 47-59.
16. Navarro Alonso JA, Arístegui Fernández J. Perspectivas en la erradicación de las infecciones prevenibles por vacunación. *Med Clin (Barc)*. 2002; 119: 574-578.
17. Olivé JM. Estrategias de eliminación del sarampión en el mundo. *Rev Esp Salud Pública*. 1999; 73: 597-603.