

# ¿EXISTE UN PATRÓN DE METABOLISMO CEREBRAL SIMILAR AL DE LA ENCEFALITIS AUTOINMUNE EN PACIENTES CON ENCEFALITIS TRONCOENCEFÁLICA DE BICKERSTAFF?

Ramírez-Bermúdez Jesús<sup>1</sup> | Galnares-Olalde Javier Andrés<sup>2</sup> | García-Sarreón Alexis<sup>3</sup> | Rodríguez-Jimenez Karla<sup>3</sup> | Mireles-Hernández Sara<sup>3</sup> | Martínez-Angeles Victoria<sup>1</sup> | Kerik-Rotenberg Nora Estela<sup>4</sup> | Meneses-Díaz Iván Eudaldo<sup>4</sup> | Cortes-Mancera Emily Alejandra<sup>4</sup> | Sinisterra-Solis Fabio Andrés<sup>4</sup> | Vargas-Cañas Edwin Steven<sup>2</sup> | López-Hernández Juan Carlos<sup>2</sup>

1. Departamento de Neuropsiquiatría, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.
2. Departamento de Enfermedades Neuromusculares, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.
3. Departamento de Neurología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.
4. Departamento de Medicina Nuclear, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez

## Correspondencia

López-Hernández Juan Carlos  
Manuel Velasco Suárez Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur 3877, La Fama, Tlalpan, 14269, México, D.F., México.

✉ juanca9684@hotmail.com

## Resumen

**Antecedentes:** La tomografía por emisión de positrones (PET) con 18F-fluorodesoxiglucosa (18 FDG) es una herramienta valiosa para el diagnóstico de encefalitis autoinmunes dirigidas a receptores postsinápticos. Sin embargo, el conocimiento de las alteraciones metabólicas en otras encefalitis autoinmunes, como la encefalitis troncoencefálica de Bickerstaff (BBE), es limitado. **Objetivo:** Presentar el caso de un paciente con BBE, apoyado en un estudio PET 18 FDG y realizar una revisión bibliográfica sobre el tema. **Resultados:** Varón de 20 años, sin antecedentes médicos relevantes, que acude a urgencias por cuadro clínico de siete días de evolución, caracterizado por parestesias distales no dolorosas en las cuatro extremidades, diplopía, inestabilidad de la marcha y disfagia. El día del ingreso presentaba alteración del estado mental. Se estableció el diagnóstico clínico de encefalitis del tronco encefálico. Las evaluaciones paraclínicas, incluido el análisis del líquido cefalorraquídeo, fueron normales. El paciente recibió tratamiento con inmunoglobulina humana (2 gramos/kg) durante cinco días. Un estudio PET 18-FDG reveló hipermetabolismo en el putamen y el núcleo caudado bilateral, así como hipometabolismo occipital bilateral. **Conclusiones:** El PET 18-FDG cerebral puede servir como marcador subrogado para comprender la afectación del sistema nervioso central en la BBE.

**Palabras clave:** autoinmune, Encefalitis, Bickerstaff, PET

## Introducción

La encefalitis troncoencefálica de Bickerstaff (BBE) es un diagnóstico clínico caracterizado por síntomas que incluyen oftalmoplejía, ataxia y alteración de la conciencia. Se trata de una entidad clínica poco frecuente, que representa el 1,7% de los casos de síndrome de Guillain-Barré (SGB).<sup>1,2</sup> Se asocia a los anticuerpos anti-GQ1b, que están presentes en el 66% de los pacientes.<sup>3</sup> Existe consenso en la comunidad médica mundial en que la BBE puede considerarse un “continuo del tronco encefálico” del síndrome de Miller Fisher (SMF). Ambas entidades comparten características de aparición temprana, infección precedente, alteraciones sensoriales (por ejemplo, entumecimiento) en extremidades distales, parálisis orofaríngea, parálisis abducens, y un pronóstico y recuperación favorables.<sup>3,4</sup>

La implicación del Sistema Nervioso Central (SNC) en la BBE sigue siendo controvertida. En una revisión de 2016 realizada por Graus et al., esta entidad clínica se asoció a una “disminución del nivel de conciencia”.<sup>5</sup> En una de las cohortes más amplias comunicadas hasta la fecha, Ito identificó lesiones en el tronco encefálico mediante resonancia magnética (RM) en el 10% de los casos, y un tercio de los pacientes presentaban signos piramidales y alteración de los reflejos. Bickerstaff también hizo una importante observación sobre las alteraciones neuropsiquiátricas en estos pacientes: todos ellos presentaban somnolencia, siendo ésta la principal característica de la entidad.<sup>6</sup>

Tanto el síndrome de Miller-Fisher como el BBE se clasifican como variantes del SGB y comparten características como la disociación albuminocitológica y los anticuerpos



antigangliósidos. Sin embargo, en la BBE, no sólo se ven comprometidos los nervios periféricos, sino también ciertas redes del tronco encefálico, incluida la vía corticoespinal y el sistema activador reticular ascendente.<sup>7</sup>

Existen informes sobre la utilidad de la tomografía por emisión de positrones (PET) con 18-FDG para evaluar las alteraciones del metabolismo cerebral en pacientes diagnosticados de encefalitis autoinmune (EA), como la causada por anticuerpos contra el receptor de N-metil-D-aspartato (anti-NMDAr)<sup>8</sup>. Sin embargo, hay pocos estudios sobre las alteraciones del metabolismo cerebral específicas de la encefalitis de Bickerstaff. El objetivo de este estudio es describir un caso de BBE y analizar sus alteraciones metabólicas mediante PET 18-FDG, así como realizar una revisión bibliográfica sobre el tema.

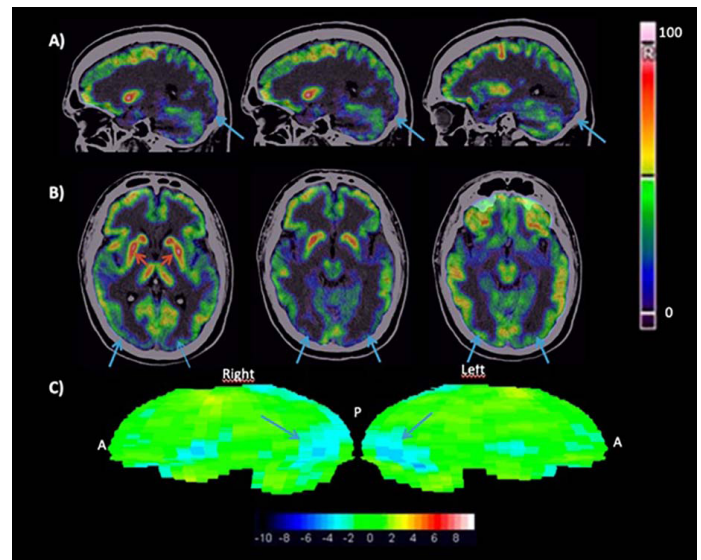
### Caso clínico

Un varón de 20 años, sin antecedentes médicos relevantes, acudió a nuestro servicio de urgencias presentando una historia de siete días de parestesias distales que afectaban a las cuatro extremidades. Veinticuatro horas después del inicio de los síntomas, desarrolló diplopía horizontal, inestabilidad de la marcha y disfagia.

A su llegada, sus constantes vitales y su exploración general fueron normales. Estaba despierto y alerta, aunque con una disartria flácida grave. Un examen de los nervios craneales reveló oftalmoplejía bilateral completa, así como debilidad facial bilateral y del paladar blando, y falta de reflejo nauseoso. Su fuerza era normal en las cuatro extremidades, pero tenía hiporreflexia generalizada. Se encontró un signo de Babinski bilateral, y también presentaba dismetría y ataxia bilaterales. Las pruebas paraclínicas no mostraron anomalías en los recuentos de células sanguíneas ni en las pruebas de función renal y hepática. El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) demostró niveles normales de glucosa (58 mg/dl), proteínas (31 mg/dl) y seis células mononucleares. Inicialmente se diagnosticó un síndrome de Miller-Fisher. Sin embargo, durante las primeras horas de hospitalización, el paciente desarrolló un profundo estupor que requirió ventilación mecánica. Se descartaron etiologías infecciosas, como la neumonía por aspiración. Así, se cumplieron los criterios clínicos de BBE y se inició un tratamiento de inmunoglobulina intravenosa (IgIV) a dosis de 2 g/día durante 5 días.

Las pruebas serológicas del VIH, los virus de la hepatitis B y C y la sífilis fueron negativas. Los cultivos y tinciones del LCR también fueron negativos. Los anti-GQ1b en suero

fueron negativos. La RM no mostró anomalías, mientras que las exploraciones PET con 18F-FDG del parénquima cerebral indicaron hipometabolismo occipital bilateral en la corteza dorsolateral, hipometabolismo temporal bilateral con predominio derecho, e hipermetabolismo en el núcleo estriado bilateral y simétrico, así como hipermetabolismo en el tálamo derecho (Figura 1).



**Figura 1.** Imágenes PET/TC que revelan el patrón metabólico 18F-FDG en la encefalitis troncoencefálica de Bickerstaff. A) En la fila superior, el corte sagital muestra hipometabolismo occipital (flechas azules). B) En la fila intermedia, el corte axial muestra hipermetabolismo en los núcleos putamens y caudado (flechas rojas), e hipometabolismo occipital (flechas azules). C) La imagen de Syngo Scenium corrobora el hipometabolismo occipital (flechas azules).

Durante su evolución, el paciente desarrolló disautonomía cardiovascular con variabilidad de la frecuencia cardíaca sin compromiso hemodinámico. Al tercer día de hospitalización fue posible la retirada de la ventilación mecánica invasiva por mejoría del estado de vigilia. Sin embargo, presentó agitación psicomotriz y alucinaciones visuales, precisando sedación intravenosa con dexmedetomidina. El paciente presentó mejoría de los estados de vigilia y confusión al décimo día de su estancia hospitalaria, y fue dado de alta de nuevo.

### Discusión

La encefalitis del tronco encefálico de Bickerstaff (BBE) se origina a partir de una respuesta inmunitaria aberrante desencadenada por infecciones respiratorias o gastrointestinales, que conduce

a la producción de anticuerpos dirigidos contra el gangliósido GQ1b, que se detecta en el 66% de los casos.<sup>7</sup> Mientras que el SGB afecta tradicionalmente al sistema nervioso periférico, en el caso de la BBE también hay afectación del sistema nervioso central.<sup>8,9</sup> Una característica clínica destacada de la BBE, aparte de la oftalmoplejía y la ataxia, es la alteración de la vigilia, que se debe a una funcionalidad alterada del sistema activador reticular ascendente dentro del tronco encefálico.<sup>8,9</sup> Un estudio retrospectivo de cinco pacientes con BBE incluyó un análisis de electroencefalogramas, que reveló disfunción y anomalías durante el sueño, lo que sugiere la implicación del sistema activador reticular ascendente.<sup>10</sup> Otro estudio que incluyó un examen postmortem de un paciente con BBE informó de cambios inflamatorios dentro del tronco encefálico.<sup>9</sup>

La presentación clínica de los pacientes con BBE se inicia con diplopía, ataxia, parestesias distales, alteración de los nervios craneales inferiores (VII, IX y X) y alteración de la vigilia (somnolencia, estupor o coma). Posteriormente, algunos pacientes desarrollan delirio hiperactivo, generalmente acompañado de disautonomía cardiovascular (fluctuaciones de la frecuencia cardíaca y/o la presión arterial).<sup>4,7</sup> A pesar de la afectación del SNC, las evaluaciones paraclínicas centradas en la barrera hematoencefálica y las alteraciones

estructurales, la citoquímica del LCR y la resonancia magnética del cerebro, suelen arrojar resultados normales.<sup>4</sup> Esta normalidad en las pruebas auxiliares también se observa en otros modelos de encefalitis autoinmune (EA). Una de las principales EA descritas en los últimos años es la dirigida contra el receptor NMDA, en la que el 52% de los pacientes presentan LCR no inflamatorio, y hasta el 34,5% de los pacientes presentan hallazgos normales en la RM.<sup>11</sup>

Los estudios han informado de cambios en el metabolismo cerebral utilizando PET con 18-FDG en pacientes diagnosticados de encefalitis autoinmune según criterios clínicos, incluyendo anticuerpos dirigidos contra antígenos de superficie (NMDAr, VGKCc, GAD6, LGI1, etc.) entre otros, aunque no se incluyeron pacientes con BBE. Estos cambios se manifiestan predominantemente como hipometabolismo en varias regiones cerebrales corticales y subcorticales, especialmente en los lóbulos temporal y occipital.<sup>12</sup>

La información relativa a los cambios en el metabolismo cerebral en pacientes con BBE sigue siendo limitada. En una publicación anterior, examinamos una serie de casos de BBE, uno de los cuales se trataba de un paciente varón de 60 años que se presentó clínicamente como BBE, tenía hallazgos

**Tabla 1.** Características basales de nuestra paciente en comparación con otros informes de casos

	Nuestro paciente	Aguilar et al. <sup>2</sup>	Known et al. <sup>14</sup>	Nerrant et al. <sup>13</sup>
Edad (años)/sexo	20/hombre	60/hombre	58/hombre	32/mujer
Infección anterior	Ninguno	URTI	URTI	URTI
Alteración del estado de vigilia	Estupor	Estupor	Somnolencia	No
Afectación de los nervios craneales	Oftalmoplejía, VII, nervios bulbares	Oftalmoplejía, VII, nervios bulbares	Oftalmoplejía, VII, nervios bulbares	Diplopía (no especificada)
Requisito IMV	(+)	(+)	(-)	(-)
Hallazgos en LCR	No ACD	No ACD	No ACD	1,01 gr/L de proteínas, 123 células (neutrófilos)
Tratamiento con IgIV	(+)	(+)	(+)	(-)
Anticuerpos	Anti-GQ1b (-)	Anti-GQ1b (+)	Anti-GQ1b (-), Anti-GM1 IgM (+)	Anti-GQ1b (-), Anti-GD1a (+)
Imagen de resonancia magnética	Normal	Normal	Normal	Edema vasogénico en la sustancia blanca del tronco encefálico y del cerebelo
Metabolismo cerebral 18F-PET-FDG	Hipometabolismo en los lóbulos occipital y temporal, hipermetabolismo en los núcleos estriales	Hipometabolismo en los lóbulos occipitales y el cerebelo, hipermetabolismo en el estriado bilateral	Hipometabolism in the cerebellum.	Bilateral temporo-parieto-occipital hypometabolism

DCA: disociación albúmina-citología; LCR: líquido cefalorraquídeo; IgIV: inmunoglobulina intravenosa; VMI: ventilación mecánica invasiva; IRVA: infección respiratoria de vías altas.

normales en el LCR, una RM sin alteraciones y dio positivo para anticuerpos anti-GQ1b. En este caso, se realizó una PET con 18-FDG, que reveló hipometabolismo en los lóbulos occipitales.<sup>2</sup> Este paciente previamente descrito compartía características similares con el caso que nos ocupa (Tabla 1).

Otro estudio de Nerrant informó del caso de una mujer de 32 años diagnosticada de BBE, que presentaba cambios en la intensidad de la RM debido a un edema vasogénico localizado en el cerebelo y el tronco encefálico. Además, el estudio PET 18-FDG indicó presentaba hipometabolismo temporo-parieto-occipital y cerebeloso bilateral.<sup>13</sup> Kwon et al. informaron de un caso de BBE en un paciente varón de 58 años que se sometió a una RM sin mostrar anomalías. También se realizó una PET con 18-FDG, que demostró hipometabolismo cerebeloso bilateral.<sup>14</sup>

Dada la escasez de información procedente de estudios previos, no podemos concluir que exista un patrón característico en los hallazgos de PET 18-FDG en BBE. Sin embargo, parece que el hallazgo más frecuentemente observado es el hipometabolismo en los lóbulos occipitales. Aún es necesario realizar más investigaciones con una cohorte más amplia de pacientes.<sup>15</sup>

En cuanto a enfermedades similares, Bordonne et al. realizaron un metaanálisis que incluía 21 artículos que analizaban 444 pacientes, evaluando los patrones metabólicos y de sensibilidad más frecuentes en la encefalitis autoinmune. Este análisis informó que en la encefalitis anti-NMDAR, el hipometabolismo en las cortezas asociativas posteriores, particularmente en los lóbulos occipitales, demostró una sensibilidad del 88% (74-95%), representando un biomarcador temprano para discriminar la encefalitis anti-NMDAR de otras encefalitis autoinmunes.<sup>8</sup> Este patrón puede servir como un marcador subrogado temprano para BBE.

## Conclusion

La PET con 18-FDG cerebral es útil en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con encefalitis autoinmune. En nuestro paciente con encefalitis troncoencefálica de Bickerstaff, la PET reveló un patrón de metabolismo cerebral similar al observado en otras encefalitis autoinmunes, como la anti-NMDAR. Esto concuerda con otros informes de casos, lo que demuestra que la PET con 18-FDG puede servir como marcador indirecto para comprender el compromiso del SNC en la encefalitis del tronco encefálico. Sin embargo, es importante señalar la limitada información existente en la literatura actual y la necesidad de realizar más estudios sobre este tema.

## Declaración de disponibilidad de datos (DAS)

Los datos que respaldan las conclusiones de este estudio pueden solicitarse al autor correspondiente, (JCLH).

## Referencias

1. Wakerley BR, Uncini A, Yuki N. Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes - new diagnostic classification. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(9):537-44. doi: [10.1038/nrneurol.2014.138](https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.138)
2. Aguilar-Parra LG, Rodríguez-Jiménez KV, de-Saráchaga AJ, Bazán-Rodríguez AL, Martínez-Jiménez E, Galnares-Olalde JA, et al. Frequency, clinical, and paraclinical characteristics of patients with Bickerstaff brainstem encephalitis in a tertiary-referral neurological center. *Rev Mex Neurocienc.* 2022;23(2):57-62. doi: [10.24875/rmn.21000050](https://doi.org/10.24875/rmn.21000050)
3. Koga M, Kusunoki S, Kaida K, Uehara R, Nakamura Y, Kohriyama T, et al. Nationwide survey of patients in Japan with Bickerstaff brainstem encephalitis: epidemiological and clinical characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(12):1210-5. doi: [10.1136/jnnp-2012-303060](https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303060)
4. Ito M, Kuwabara S, Odaka M, Misawa S, Koga M, Hirata K, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher syndrome form a continuous spectrum: clinical analysis of 581 cases. *J Neurol.* 2008;255(5):674-82. doi: [10.1007/s00415-008-0775-0](https://doi.org/10.1007/s00415-008-0775-0)
5. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016;15(4):391-404. doi: [10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9)
6. Bickerstaff ER. Brain-stem encephalitis; further observations on a grave syndrome with benign prognosis. *Br Med J.* 1957;1(5032):1384-7. doi: [10.1136/bmj.1.5032.1384](https://doi.org/10.1136/bmj.1.5032.1384)
7. Shahrizaila N, Yuki N. Bickerstaff brainstem encephalitis and Fisher syndrome: anti-GQ1b antibody syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(5):576-83. doi: [10.1136/jnnp-2012-302824](https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-302824)
8. Bordonne M, Chawki MB, Doyen M, et al. Brain 18F-FDG PET for the diagnosis of autoimmune encephalitis: a systematic review and a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(12):3847-58. doi: [10.1007/s00259-021-05299-y](https://doi.org/10.1007/s00259-021-05299-y)
9. Odaka M, Yuki N, Yamada M, Koga M, Tokemi T, Hirata K, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis: clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain-Barré syndrome. *Brain.* 2003;126(Pt 10):2279-90. doi: [10.1093/brain/awg233](https://doi.org/10.1093/brain/awg233)
10. Yoshimura H, Togo M, Ishii J, Ishiyama H, Tamura R, Kimura M, et al. Electroencephalographic findings in Bickerstaff's brainstem encephalitis: a possible reflection of the dysfunction of the ascending reticular activating system. *Clin Neurophysiol Pract.* 2021;6:29-35. doi: [10.1016/j.cnp.2020.11.004](https://doi.org/10.1016/j.cnp.2020.11.004)
11. Espinola-Nadurille M, Bautista-Gomez P, Flores J, Rivas-Alonso V, Perez-Esparza R, Solís-Vivanco R, et al. Non-inflammatory cerebrospinal fluid delays the diagnosis and start of immunotherapy in anti-NMDAR encephalitis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2018;76(1):2-5. doi: [10.1590/0004-282X20170179](https://doi.org/10.1590/0004-282X20170179)
12. Probasco JC, Solnes L, Nalluri A, Cohen J, Jones KM, Zan E, et al. Abnormal brain metabolism on FDG-PET/CT is a common early finding in autoimmune encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017;4(4):e352. doi: [10.1212/NXI.0000000000000352](https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000352)
13. Nerrant E, Fourcade C, Coulette S, Lechiche C, Thouvenot E. Teaching NeuroImages: extensive vasogenic edema in Bickerstaff brainstem encephalitis. *Neurology.* 2016;86(4):e38-e39. doi: [10.1212/WNL.0000000000002309](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002309)
14. Kwon HM, Hong YH, Sung JJ, Paeng JC, Lee DS, Lee KW. A case of Bickerstaff's brainstem encephalitis; the evidence of cerebellum involvement by SPM analysis using PET. *Clin Neurol Neurosurg.* 2006;108(4):418-20. doi: [10.1016/j.clineuro.2005.01.012](https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2005.01.012)
15. Kerik-Rotenberg N, Diaz-Meneses I, Hernandez-Ramirez R, Muñoz-Casillas R, Reynoso-Mejía CA, Flores-Rivera J, et al. A metabolic brain pattern associated with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Psychosomatics.* 2020;61(1):39-48. doi: [10.1016/j.psym.2019.08.007](https://doi.org/10.1016/j.psym.2019.08.007)