

Christian Alejandro Aguilar-Vázquez^{1a}, Alejandra Diana Raymundo-Carrillo^{2b}, Nallely Denisse Ruvalcaba-Sánchez^{1c}, Daniela Alexia Castillo-León^{1d}, Erick Francisco Gutiérrez-Guzmán^{1e}

Resumen

Introducción: la leucoencefalitis hemorrágica aguda (AHLE, por sus siglas en inglés) es una enfermedad inflamatoria del cerebro que conduce a una desmielinización hemorrágica del sistema nervioso central (SNC), de mal pronóstico y alta mortalidad. Muchas veces se asocia a diferentes patógenos que provocan un mimetismo molecular.

Caso clínico: presentamos el caso de una paciente mexicana, que presentó una clínica de una evolución aguda de tipo multifocal. Inicialmente asociado a un cuadro de origen infeccioso, aparentemente viral. Posterior a ese cuadro la paciente presenta una evolución tórpida, con retraso del diagnóstico. Acude con las manifestaciones clínicas, radiológicas y en líquido cefalorraquídeo compatibles con la enfermedad, aunque se da tratamiento inmunosupresor de manera energética la paciente presenta poca respuesta al tratamiento, con muchas secuelas por la enfermedad.

Conclusión: existe poca evidencia sobre la evolución clínica y el manejo médico de la enfermedad y se necesitan más estudios para caracterizarla mejor y brindar más información sobre su pronóstico y manejo. En este artículo se provee una revisión sistemática de la bibliografía.

Abstract

Background: Acute hemorrhagic leukoencephalitis (AHLE) is an inflammatory disease of the brain, with a fulminant course that leads to a hemorrhagic demyelination of the central nervous system, having a poor prognosis and high mortality. Most of the times associated to crossed reactivity and molecular mimicry.

Clinical case: We present a case report of a previously healthy young woman with an acute and multifocal clinical course, preceded by a viral respiratory tract infection, followed by a rapid disease progression and a delay in the diagnosis. The clinical, neuroimaging and cerebrospinal fluid featured suggested the diagnosis of AHLE, despite efforts and management with immunosuppression and intensive care, the response to treatment was poor leaving the patient with a severe neurological impairment.

Conclusion: There is little evidence regarding the clinical course and treatment of this disease, and more studies are needed to better characterize it and to provide further information about its prognosis and management. This paper gives a systematic review of the literature.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”, Servicio de Neurología. Ciudad de México, México

²Petróleos Mexicanos, Hospital Regional PEMEX Poza Rica, Servicio de Medicina Interna. Poza Rica, Veracruz, México

ORCID: [0000-0001-6400-2564^a](https://orcid.org/0000-0001-6400-2564), [0000-0002-5125-6343^b](https://orcid.org/0000-0002-5125-6343), [0000-0002-5441-2647^c](https://orcid.org/0000-0002-5441-2647), [0000-0002-0600-6302^d](https://orcid.org/0000-0002-0600-6302), [0000-0003-2381-128X^e](https://orcid.org/0000-0003-2381-128X)

Palabras clave

Leucoencefalitis Hemorrágica Aguda
Enfermedades Desmielinizantes
Sistema Nervioso Central

Keywords

Leukoencephalitis, Acute Hemorrhagic
Demyelinating Diseases
Central Nervous System

Fecha de recibido: 20/07/2022

Fecha de aceptado: 02/09/2022

Comunicación con:

Christian Alejandro Aguilar Vázquez

 crhistian.aguilar.v@gmail.com

 55 8562 9783

Cómo citar este artículo: Aguilar-Vázquez CA, Raymundo-Carrillo AD, Ruvalcaba-Sánchez ND, Castillo-León DA, Gutiérrez-Guzmán EF. Leucoencefalopatía hemorrágica aguda. Reporte de caso. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(2):239-44.

Introducción

La leucoencefalitis hemorrágica aguda (AHLE) es una enfermedad inflamatoria del sistema nervioso central (SNC) que afecta con mayor frecuencia el cerebro, y con menor frecuencia el cerebelo, el tronco encefálico o la médula espinal. La AHLE se considera comúnmente una variante de la encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM, por sus siglas en inglés).^{1,2} Mientras que este último se observa principalmente en niños, el primero es más común en adultos. Se desconoce la etiología de AHLE. La aparición inicial de síntomas, similares a los de la gripe, apoya la hipótesis de un proceso autoinmune sobre la base de un mimetismo molecular promovido por patógenos, principalmente virales o bacterianos.^{3,4} De acuerdo con esto, la terapia inmunosupresora, principalmente con glucocorticoides, plasmáferesis, es el pilar del tratamiento.

Caso clínico

Paciente de 27 años, mujer, originaria y residente de la Ciudad de México, inicia con sintomatología 18 días antes de su ingreso. Presenta un cuadro caracterizado por odinofagia, acompañado de tos no productiva, no disneizante, ni emetizante, sin fiebre, tratada de forma sintomática (no especificado), sin mejoría clínica. Once días previos al ingreso refiere presentar parestesia de miembro pélvico derecho, hipoestesia y debilidad de ambos miembros pélvicos y miembro torácico derecho, así como torpeza en miembro superior derecho, el cual la incapacitaba para realizar sus actividades de la vida diaria, así como disminución en la fluencia del lenguaje y disartria. Ocho días antes del ingreso, además de los síntomas anteriores, se agrega inestabilidad a la marcha, requiriendo apoyo unilateral a la deambulaci3n. Por la noche de ese día presentó pérdida del tono postural con apertura palpebral, mirada tónica a la derecha, sin respuesta a estímulos verbales o táctiles, sin pérdida de control de esfínteres. Posteriormente presentó flexión de brazo izquierdo y extensión de brazo derecho, con versión cefálica forzada a la derecha, seguido de sonidos guturales y movimientos tonicoclónicos generalizados, con periodo postictal sin recuperación del estado de alerta. La paciente presentó varios eventos, con duración estimada de 60-90 minutos, por lo que fue llevada a hospital donde se ingresó por sospecha de estado epiléptico, se realizó manejo avanzado de la vía aérea y sedaci3n. Durante su estancia intrahospitalaria se realizó estudio de tomografía de cráneo simple y se inició abordaje como probable enfermedad cerebrovascular debido a lesiones hipodensas e hiperdensas córtico y subcorticales. A la exploraci3n física se encuentra escala de Glasgow de 4 puntos, al estímulo nociceptivo ausencia de apertura ocular, *bobbing* ocular, ausencia de reflejos oculocefálicos, reflejo fotomotor y

consensual bilateral presente, ausencia de reflejo corneal y nasal, sin respuesta a la maniobra de Marie-Foix, tono disminuido de manera generalizada, síndrome piramidal denso, proporcionado e incompleto de manera bilateral, reflejos de estiramiento muscular (REMS) 3 (+++) en miembros torácicos y pélvico izquierdo, REMS 1 (+) rotuliano derecho, postura de descerebraci3n al estímulo nociceptivo. Cerebelo no valorable por estado neurológico.

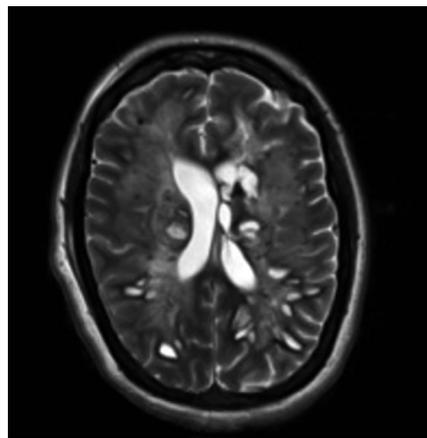
El estudio de resonancia magnética (RM) evidenció múltiples lesiones en la sustancia blanca, corticales y subcorticales de ambos hemisferios cerebrales, hiperintensidad difusa en sustancia blanca subcortical, múltiples lesiones hiper e hipointensas córtico y subcorticales, en ambos hemisferios cerebrales en la secuencia T2 y recuperaci3n de la inversi3n atenuada de fluido (FLAIR, por sus siglas en inglés) (figura 1).

Además, presentaba lesiones infratentoriales en ambos cerebelos y pedúnculo cerebral derecho, hiperintensas en T2 y FLAIR.

A la administraci3n de medio de contraste se observa realce en varias lesiones córtico subcorticales de ambos hemisferios cerebrales, sin realce en lesiones infratentoriales (figura 2).

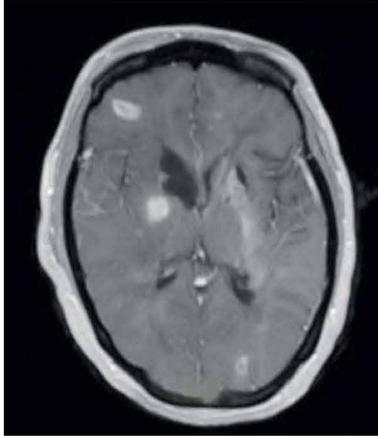
Se observan en secuencia T2 hemo-eco de gradiente múltiples áreas con ausencia de susceptibilidad, compatibles con hemorragias (figura 3), y en la secuencia de difusi3n (DWI) se observan áreas de restricci3n en varias lesiones subcorticales de ambos hemisferios cerebrales (figura 4).

Figura 1 Resonancia magnética axial en ponderaci3n FLAIR a nivel de ventrículos laterales a las tres semanas de evoluci3n clínica



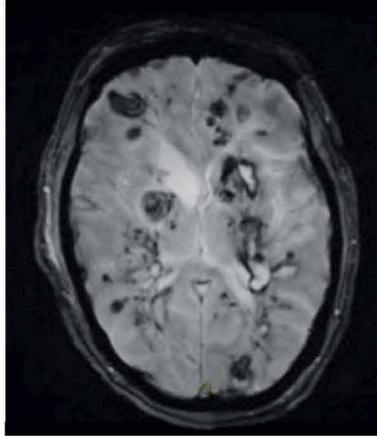
Se observan múltiples lesiones hiperintensas heterogéneas, ovoides, de bordes bien definidos, localizadas en la sustancia blanca subcortical, e hiperintensidad difusa en toda la sustancia blanca de ambos hemisferios cerebrales

Figura 2 Resonancia magnética axial en ponderación T1 contrastado a nivel de tálamo tras tres semanas de evolución clínica



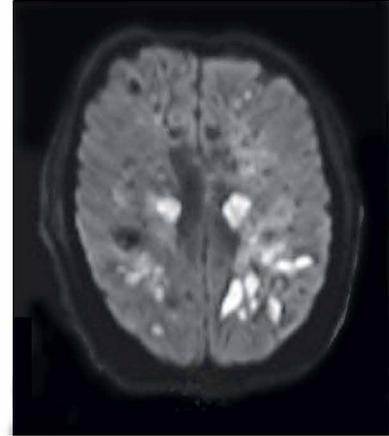
Se observan lesiones con captación de contraste en anillo incompleto, algunas con realce homogéneo y otras con realce heterogéneo a nivel de lóbulo occipital izquierdo, lóbulo frontal derecho y lesión a nivel de cápsula interna derecha y núcleo lenticular derecho

Figura 3 Resonancia magnética axial, en ponderación hemo-eco gradiente tras tres semanas de evolución clínica



Se observan múltiples lesiones con ausencia de susceptibilidad, ovaladas, de bordes bien definidos, localizadas en la sustancia blanca subcortical de ambos hemisferios cerebrales y en cortical parietal izquierdo

Figura 4 Resonancia magnética axial, en ponderación difusión (DWI) tras tres semanas de evolución clínica



Se observan lesiones con restricción a la difusión de forma discreta, de forma heterogénea, diseminadas en región córtico y subcortical, de ambos hemisferios cerebrales

El líquido cefalorraquídeo (LCR) presentaba características de inflamación de origen no infecciosas: incoloro, leucocitos: 0-1, eritrocitos: 1-2, glucosa: 61 mg/dL, microproteínas: 2775 mg/dL. La tinción de Gram y la tinta china resultaron negativas. Los cultivos bacteriológicos por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), para tuberculosis y para virus en LCR resultaron negativos. Los estudios de hemograma, bioquímica sanguínea, radiografía de tórax, parámetros de coagulación, perfil de toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes simple (TORCH) y perfil inmunológico se reportaron normales.

Con base en lo anterior se sospecha de un cuadro de origen inmunológico, por lo que se inicia tratamiento con metilprednisolona, y aunque no presenta mayor progresión, tampoco se reporta mejoría clínica, por lo que se decide iniciar tratamiento con inmunoglobulina, con la que la paciente presenta discreta mejoría clínica en cuanto al sistema motor, pero nula mejoría en las funciones mentales. Se realizó tomografía de cráneo de control a los 12 días, y se identificó disminución de las lesiones hemorrágicas. Se tomó biopsia cerebral los 15 días de realizar internamiento y se encontró infiltración de macrófagos, necrosis de vasos pequeños y hemorragia inespecífica. El estado convulsivo remitió a las 72 horas, por lo que se retiró la sedación, manteniendo a la paciente despierta, sin interacción al medio y sin respuesta al estímulo doloroso, con persistencia de oxígeno suplementario. En el seguimiento,

la paciente continuó en mismo estado neurológico, y en estado vegetativo persistente.

Discusión

Aún permanece en estudio la mayoría de la patogénesis de los procesos inmunológicos del SNC. La AHLE, o síndrome de Weston-Hurst, es una variante rara y grave de la ADEM, descrita por primera vez en 1941. Se han realizado varias revisiones de series de casos y controles. La AHLE se caracteriza por edema prominente y lesiones hemorrágicas agudas (como en el caso de nuestra paciente), pero también se han informado casos subagudos. Se realizó una revisión en el 2020 en la que se evidenció que los hombres se vieron afectados con más frecuencia que las mujeres (67% frente a 33%) y la edad media de los pacientes fue de 38 años.⁵ En cuanto a la patogenia es probable que los mecanismos inmunitarios celulares, como los humorales, contribuyan al fenotipo, posiblemente modulado por la naturaleza de las infecciones precedentes y los factores del paciente (incluida la genética). Se han encontrado cambios bialélicos en el factor del complemento 1.^{5,6}

En la mayoría de los casos se relaciona el pródromo de infección del tracto respiratorio superior; en una revisión se identificó que, como causas precedentes infecciosas en el tracto respiratorio superior, están en un 35%, y entre las

Cuadro I Casos y serie de casos reportados de leucoencefalitis hemorrágica aguda a nivel mundial

Autor y año	País	Población	Edad	Resultados
Manzano <i>et al.</i> , 2021	Multinacional	15 casos de leucoencefalitis hemorrágica pospandemia	Mediana de 49.5 años	Mortalidad del 40% 47% con puntaje de 5 en la escala de Rankin modificada Edad avanzada al inicio Cuadro multifocal agudo
Grzonka <i>et al.</i> , 2020	Suiza	43 informes de literatura	Media de 38 años	Mortalidad del 47% Se encontraron patógenos infecciosos en el 37% Enfermedades autoinmunes preexistentes en el 12% Lesiones bi hemisféricas en el 65% Tratamiento glucocorticoide en el 97% Tratamiento plasmaféresis en el 26% Tratamiento inmunoglobulina Intravenosa en el 12%
Weak <i>et al.</i> , 2019	Australia	2 pacientes, ambos hombres	14 y 15 años	Cuadro hiperagudo Ambos con encefalopatía llegando al coma Ambas RM con lesiones multifocales en ambos hemisferios, hemorragias en las lesiones e hipertensión endocraneana Biopsia con infiltrado inflamatorio perivascular, necrosis fibrinoide de vasos pequeños, hemorragia y desmielinización perivascular Tratamiento: Caso 1: recibió plasmaféresis seguido de inmunoglobulina intravenosa Caso 2: doble plasmaféresis y ciclofosfamida Secuelas: Caso 1: escala de Rankin > 5 puntos Caso 2: a 6 meses escala de Rankin 1 punto
Bonduelle <i>et al.</i> , 2018	Francia	Mujer francesa	25 años	Previa infección de influenza Cuadro de 3 semanas: cefalea, ataxia, deterioro neurológico, coma RM con lesiones de tipo desmielinizante hemorrágica cerebelosas, edema, herniación e hidrocefalia obstructiva Tratamiento con esteroide intravenoso, plasmaféresis Secuelas a 6 meses con escala Rankin modificada de 3 puntos

más frecuentes se encuentran: *Staphylococcus epidermidis*, virus de Epstein-Barr, influenza H1N1, coxsackie B6, citomegalovirus, virus de herpes humano 6, virus de herpes simple, varicela zoster, virus de las paperas, *Mycoplasma pneumoniae*, *Plasmodium vivax* y *Mycobacterium tuberculosis*.^{1,7,8,9}

Los cuadros clínicos son catastróficos, algunos suelen debutar como un clásico ADEM con cuadro de encefalopatía, seguido de alteraciones multifocales con deterioro rápido, coma y muerte. Otros síntomas pueden incluir fiebre, rigidez en el cuello, fatiga, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, convulsiones y coma.^{10,11} Sin embargo, mucho depende de la localización de las lesiones, en este caso nuestra paciente inició con cuadro piramidal, hemisensitivo, que progresó a síndrome cerebeloso y posteriormente a síndrome epiléptico.

Estudios de laboratorio y de neuroimagen. En los estudios de neuroimagen la resonancia magnética es importante para determinar el diagnóstico. Las lesiones se visualizan mejor en imágenes en ponderación FLAIR, donde pueden variar desde áreas grandes hasta hiperintensidades multifocales puntiformes, idénticas a las lesiones de esclerosis múltiple.^{10,12} Las lesiones individuales en forma de masa deben diferenciarse de los tumores intracraneales. Las imágenes ponderadas por difusión (DWI) demuestran una difusión restringida de forma variable en las lesiones agudas, con un coeficiente de difusión aparente aumentado, probablemente atribuible al aumento del agua extracelular y a la inflamación de las células inflamatorias dentro de las áreas de desmielinización.¹³ Otra característica importante es que la sustancia blanca cerebral es la mayormente afectada, contrario a otras entidades como la encefalitis por herpes virus o vasculitis, que

también provocan lesiones hemorrágicas, pero afectan mayormente la sustancia gris.¹⁴

En cuanto a la localización de las lesiones, estas pueden ser hemisféricas uni o bilaterales, que fueron las más frecuentes (65%); mientras que las lesiones aisladas del cerebelo, la protuberancia, el bulbo raquídeo o la médula espinal sin afectación hemisférica concomitante fueron raras (16%). Sin embargo, el hallazgo característico de la enfermedad son las múltiples hemorragias intraparenquimatosas.^{15,16,17}

En cuanto al análisis de LCR, el hallazgo más frecuente que se ha reportado en la literatura fue el aumento del nivel de proteínas (87%). En el caso de nuestra paciente existe un marcado incremento de los niveles de proteínas en el reporte de LCR, lo cual se traduce en daño a la barrera hematoencefálica. Los glóbulos blancos estaban elevados en el 65% (de los cuales el 50% eran principalmente mononucleares y el 40% principalmente polimorfonucleares), y los glóbulos rojos en el 39%. A diferencia del ADEM clásico, el estado de anticuerpos anti-MOG es desconocido en el AHLE y fue negativo en nuestro caso.²

Diagnostico diferencial. Debido a la presentación clínica con múltiples síntomas neurológicos y a los hallazgos radiológicos que se observaron, tanto el examen neurológico como las imágenes iniciales implican una localización multifocal. Por los signos focales iniciales, y debido a las crisis convulsivas motoras de inicio generalizado y a la leucocitosis al momento de la presentación, en el caso de nuestra paciente se deben considerar en un principio los procesos infecciosos, como la encefalitis viral (virus herpes simple tipo 1 que es causa de encefalitis y hemorragia en lóbulo temporal y la región límbica) y bacteriana, incluidas la meningitis tuberculosa, la cisticercosis y la aspergilosis. Asimismo, se deben realizar estudios de PCR múltiple y los enfoques de secuenciación del genoma completo en el líquido cefalorraquídeo en todos los pacientes que ingresan con un cuadro similar. La endocarditis infecciosa que conduce a múltiples émbolos sépticos también podría explicar el cuadro clínico y la posible afectación de los territorios de circulación tanto anterior como posterior. Otras causas de lesiones multifocales con conversión hemorrágica incluyen la vasculitis del SNC y la enfermedad de moyamoya. Las neoplasias (tumores primarios del SNC, enfermedad metastásica o linfoma primario del SNC) podrían potencialmente causar múltiples lesiones hemorrágicas que se vuelven sintomáticas con la diseminación a lo largo del tiempo.

Debido al bajo registro de la enfermedad, no hay criterios estandarizados para la atención de esta, sin embargo, hay características típicas de la enfermedad que nuestra paciente llegó a presentar. Clínicamente, la paciente pre-

sentó cuadro de infección inespecífica del tracto respiratorio superior, que llega a presentarse en un 19% de los casos, y descrito típicamente de 1-20 días previos. Además de ello, la evolución clínica de la paciente fue hacia un deterioro neurológico rápido, llegando hasta el coma; asimismo, en los estudios de imagen presentó lesiones de sustancia blanca hemorrágicas subcorticales y corticales, de localización supratentorial e infratentorial. Aunque se dio tratamiento con inmunosupresión agresiva, el comienzo de este fue hasta siete días después del inicio de la sintomatología. Aún desconocemos los factores que pueden desempeñar un papel de importancia en el control de la enfermedad.

Tratamiento. Los glucocorticoides constituyen la terapia inmunosupresora aplicada con mayor frecuencia (hasta en un 97%), seguidos de la plasmaféresis (26%) y las inmunoglobulinas intravenosas (12%). También se ha descrito el uso de ciclofosfamida y rituximab.^{9,18,19} En el caso de nuestra paciente se utilizó terapia inmunológica agresiva, iniciando con pulsos de metilprednisolona e inmunoglobulina. A su egreso se inició tratamiento con ciclofosfamida, aunque con poca respuesta neurológica. Este caso clínico nos habla de la alta morbilidad que puede tener la enfermedad a pesar de la terapia inmunológica agresiva.

La mortalidad global es significativa y varía del 46.5 hasta el 75%. En cuanto al pronóstico se ha reportado que el 14% de los pacientes se recuperó por completo, mientras que el 39.5% sobrevivió con deterioro neurológico leve a grave.²⁰

Conclusiones

La leucoencefalitis hemorrágica aguda es una entidad infradiagnosticada que, debido a su alta mortalidad, muchas veces dificulta el diagnóstico oportuno, además de que presenta un pobre pronóstico. Sin embargo, es importante conocer las características clínicas típicas, puesto que muchas veces resulta un desafío diagnóstico. Debido a que se trata de una emergencia neurológica se debe instar a los médicos a realizar un rápido abordaje diagnóstico, y al pronto inicio de la terapia inmunosupresora. Se espera que en un futuro haya una mejoría en el tratamiento, que permita lograr una mejor evolución y disminución de la mortalidad, así como de las secuelas de la enfermedad.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Grzonka P, Scholz MC, De Marchis GM, Tisljar K, Rüegg S, Marsch S, Fladt J, Sutter R. Acute Hemorrhagic Leukoencephalitis: A Case and Systematic Review of the Literature. *Front Neurol.* 2020 Aug 20;11:899. doi: 10.3389/fneur.2020.00899.
2. Waak M, Malone S, Sinclair K, Phillips G, Bandodkar S, Wienholt L, Robertson T, Whitehead B, Trnka P, Kothur K, Dale RC. Acute Hemorrhagic Leukoencephalopathy: Pathological Features and Cerebrospinal Fluid Cytokine Profiles. *Pediatr Neurol.* 2019;100:92-96. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.013
3. Francisci D, Sensini A, Fratini D, Moretti MV, Luchetta ML, Di Caro A, Stagni G, Baldelli F. Acute fatal necrotizing hemorrhagic encephalitis caused by Epstein-Barr virus in a young adult immunocompetent man. *J Neurovirol.* 2004;10(6):414-7. doi: 10.1080/13550280490521050.
4. Martins HM, Teixeira AL Jr, Lana-Peixoto MA; Brazilian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Acute hemorrhagic leukoencephalitis mimicking herpes simplex encephalitis: case report. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004;62(1):139-43. doi: 10.1590/s0004-282x2004000100024.
5. Broderick L, Gandhi C, Mueller JL, Putnam CD, Shayan K, Giclas PC, Peterson KS, Aceves SS, Sheets RM, Peterson BM, Newbury RO, Hoffman HM, Bastian JF. Mutations of complement factor I and potential mechanisms of neuroinflammation in acute hemorrhagic leukoencephalitis. *J Clin Immunol.* 2013;33(1):162-71. doi: 10.1007/s10875-012-9767-z.
6. Robinson CA, Adiele RC, Tham M, Lucchinetti CF, Popescu BF. Early and widespread injury of astrocytes in the absence of demyelination in acute haemorrhagic leukoencephalitis. *Acta Neuropathol Commun.* (2014) 2:52. doi: 10.1186/2051-5960-2-52
7. Karussis D. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: a critical review. *J Autoimmun.* 2014;48-49:134-42. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.022.
8. Pfausler B, Engelhardt K, Kampfl A, Spiss H, Taferner E, Schmutzhard E. Post-infectious central and peripheral nervous system diseases complicating *Mycoplasma pneumoniae* infection. Report of three cases and review of the literature. *Eur J Neurol.* 2002;9(1):93-6. doi: 10.1046/j.1468-1331.2002.00350.x.
9. Meilof JF, Hijdra A, Vermeulen M. Successful recovery after high-dose intravenous methylprednisolone in acute hemorrhagic leukoencephalitis. *J Neurol.* 2001;248(10):898-9. doi: 10.1007/s004150170076.
10. Tanser SJ, Walker MB, Hilton DA. Acute haemorrhagic leukoencephalitis complicating sepsis. *Anaesth Intensive Care.* 2001;29(1):54-7.
11. Gibbs WN, Kreidie MA, Kim RC, Hasso AN. Acute hemorrhagic leukoencephalitis: neuroimaging features and neuropathologic diagnosis. *J Comput Assist Tomogr.* 2005;29(5):689-93.
12. Scolding N. Inflammatory demyelinating disease (II): syndromes and disorders related to multiple sclerosis. In: Scolding N, ed. *Immunological and Inflammatory Disorders of the Central Nervous System.* Oxford: Butterworth-Heinemann; 1999:74-92.
13. Bernarding J, Braun J, Koennecke H. Diffusion- and perfusion-weighted MR imaging in a patient with acute demyelinating encephalomyelitis (ADEM). *J Magn Reson Imaging.* 2002;15:96-100.
14. Dale RC. Acute disseminated encephalomyelitis. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2003;14(2):90-5. doi: 10.1053/spid.2003.127225.
15. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis.* 2010.
16. Lee HY, Chang KH, Kim JH, Na DG, Kwon BJ, Lee KW, et al. Serial MR imaging findings of acute hemorrhagic leukoencephalitis: a case report. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26:1996-9.
17. Sureshbabu S, Babu R, Garg A, Peter S, Sobhana C, Mittal GK. Acute hemorrhagic leukoencephalitis unresponsive to aggressive immunosuppression. *Clin Exp Neuroimmunol.* 2017;2017:63-6.
18. Payne ET, Rutka JT, Ho TK, Halliday WC, Banwell BL. Treatment leading to dramatic recovery in acute hemorrhagic leukoencephalitis. *J Child Neurol.* 2007;22(1):109-13.
19. Ryan LJ, Bowman R, Zantek ND, Sherr G, Maxwell R, Clark HB, Mair DC. Use of therapeutic plasma exchange in the management of acute hemorrhagic leukoencephalitis: a case report and review of the literature. *Transfusion.* 2007;47(6):981-6. doi: 10.1111/j.1537-2995.2007.01227.
20. Nabi S, Badshah M, Ahmed S, Nomani AZ. Weston-Hurst syndrome: a rare fulminant form of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). *BMJ Case Rep.* 2016.