

Des pathologies encéphaliques à connaître — Encéphalomyélite aiguë disséminée

Important cerebral diseases — Acute disseminated encephalomyelitis

R. Sonnevile

© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Introduction, définitions

Les encéphalites aiguës sont définies par une atteinte inflammatoire du parenchyme cérébral. Les manifestations cliniques surviennent souvent dans un contexte fébrile et associent troubles de conscience, déficits focaux et/ou convulsions [1]. Parmi les encéphalites liées aux infections, on distingue les encéphalites infectieuses par agression directe du pathogène, des encéphalites dites « postinfectieuses » liées à un mécanisme immunologique. Les encéphalites infectieuses sont le plus souvent liées à des agents neurotropes, l'exemple typique étant représenté par l'encéphalite herpétique. Les lésions cérébrales prédominent dans la substance grise du système nerveux central (SNC) et associent destruction neuronale et inflammation [2]. Les encéphalites postinfectieuses sont caractérisées par des lésions aiguës inflammatoires démyélinisantes prédominant dans la substance blanche du SNC [3]. De nombreuses appellations ont été utilisées dans la littérature pour décrire un même syndrome (encéphalite postinfectieuse, encéphalite postvaccinale...), le terme encéphalomyélite aiguë disséminée (*acute disseminated encephalomyelitis*, ADEM) est actuellement le plus utilisé [4,5]. L'ADEM est médiée par un mécanisme auto-immun et s'installe en général dans les suites d'une infection ou d'une vaccination [6]. Il n'existe pas de marqueur biologique spécifique de la maladie, le diagnostic est basé sur un faisceau d'arguments anamnestiques, cliniques et radiologiques, cela en l'absence d'antécédent neurologique inexplicable ou compatible avec un événement démyélinisant antérieur, d'infection du SNC ou d'autre pathologie systémique [5].

Épidémiologie, étiologie

L'ADEM est plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte [7]. Une prépondérance masculine est rapportée dans plusieurs cohortes pédiatriques avec un rapport sexe féminin/masculin entre 0,6 et 0,8 [3,8–12]. Cette tendance est moins nette chez l'adulte (le sex-ratio observé est de 1,3) [7]. Il semble exister une prédominance saisonnière, avec un pic en hiver et au printemps [8,11]. Une infection ou une vaccination sont les facteurs déclenchants les plus fréquents. On retrouve ceux-ci dans environ 75 % des cas de l'enfant [13,14] et dans 45 à 50 % des cas chez l'adulte [7,15]. L'incidence de l'ADEM est estimée chez l'enfant à 0,4/1 000 000 par an [11]. On ne dispose pas de données chez l'adulte. Historiquement, les encéphalites postinfectieuses survenant dans les suites d'éruptions exanthémateuses représentaient un tiers des encéphalites, toutes causes confondues [16].

ADEM postinfectieuse

Les formes originales d'ADEM postinfectieuses ont été décrites dans les jours suivant l'apparition d'éruptions exanthémateuses (rougeole, rubéole, varicelle). La mortalité historique dans ce type de présentation est de 20 à 25 %, et une proportion identique de patients présente des séquelles neurologiques [4]. La fréquence de ce type d'ADEM dans les pays développés a diminué avec les campagnes de vaccination. Ainsi, actuellement, dans les pays occidentaux, la plupart des ADEM postinfectieuses sont observées après des infections non spécifiques (voies aériennes supérieures, gastroentérite). Le délai maximal accepté entre une infection et le développement des symptômes neurologiques pour faire le diagnostic d'ADEM postinfectieuse est de 30 jours [6].

ADEM postvaccinale

L'ADEM a été observée après de nombreuses vaccinations [17]. Le délai maximal accepté entre une vaccination

R. Sonnevile (✉)
Service de réanimation médicale et des maladies infectieuses,
hôpital Bichat–Claude-Bernard,
AP–HP, université Paris-VII,
46, rue Henri-Huchard,
F-75877 Paris cedex 18, France
e-mail : rsonnevile@gmail.com

et le développement des symptômes neurologiques pour faire le diagnostic d'ADEM postvaccinale est de trois mois [6].

Physiopathologie

Le modèle d'encéphalite allergique expérimentale (EAE), consistant à injecter par voie parentérale du tissu cérébral chez l'animal, reproduit les lésions histologiques et l'évolution monophasique de l'ADEM. Un des mécanismes permettant d'expliquer les lésions d'ADEM est lié à l'homologie de structure entre facteur déclenchant (agent infectieux, vaccin) et antigènes myéliniques de l'hôte. On parle de mimétisme moléculaire : l'antigène viral ou vaccinal, pris en charge par les cellules présentant l'antigène au site d'inoculation, induit la formation de lymphocytes T auto-réactifs contre certains antigènes myéliniques qui activent à leur tour des lymphocytes B spécifiques de l'antigène. Après passage de la barrière hématoencéphalique, ces lymphocytes activés induisent une réponse immune anormalement dirigée contre certaines protéines myéliniques (*myelin basic protein*, MBP et *myelin oligodendrocyte protein*, MOG), conduisant à des lésions inflammatoires et de démyélinisation du SNC. Une autre hypothèse implique une infection du SNC par un pathogène neurotrope, entraînant des lésions cérébrales, une rupture de barrière hématoencéphalique et le passage dans la circulation d'antigènes du SNC. Ces autoantigènes libérés conduisent à une activation lymphocytaire T et à une réaction inflammatoire au niveau du SNC. Il est possible que toutes les ADEM ne relèvent pas du même mécanisme ou que les deux mécanismes puissent s'associer [4,18].

Diagnostic : forme typique

Clinique

L'ADEM s'installe typiquement dans les suites d'un épisode infectieux ou d'une vaccination. Il existe souvent un intervalle libre entre le facteur déclenchant éventuel et l'apparition des signes cliniques, dont la durée varie de 2 à 30 jours [9]. Le début est brutal ou rapidement progressif, les symptômes se développent en quelques heures à quelques jours, en moyenne. Dans une série de 20 patients hospitalisés en réanimation, le délai (exprimé en médiane, [25^e–75^e percentiles]) entre l'apparition des signes neurologiques et l'admission en réanimation était de 2 [1–7] jours [19].

Les troubles de conscience sont retrouvés dans 19 à 69 % des cas [3,7,9,15]. Les cas les plus sévères peuvent se compliquer de coma avec signes de décérébration [19]. La rai-

deur méningée est signalée dans 5 à 44 % des cas suivant les séries [11,12]. La fièvre est plus fréquemment retrouvée chez l'enfant (43–52 %) que chez l'adulte (15 %) [3,7,14]. Les convulsions sont rapportées dans 4 à 30 % des cas chez l'adulte [7,15,19] et dans 13 à 35 % des cas chez l'enfant [9,14]. L'atteinte respiratoire secondaire à une atteinte du tronc cérébral ou à des troubles de conscience profonds est présente dans 11 à 16 % des cas [9,20].

Des signes focaux sont notés dans environ 75 % des cas. L'atteinte visuelle, particulièrement évocatrice, est caractérisée par une neuropathie optique uni- ou bilatérale et retrouvée chez 7 à 28 % des patients [12,15]. L'atteinte médullaire est rapportée dans 20 à 55 % des cas [3,8,9,19,21]. Elle se manifeste par une para- ou tétraplégie aiguë avec abolition des réflexes, troubles sensitifs et vésico-sphinctériens et évolue secondairement vers une spasticité. Enfin, l'atteinte du système nerveux périphérique est possible. Elle se manifeste par une atteinte polyradiculaire déficitaire avec aréflexie. Les séries récentes chez l'adulte rapportent ce type de manifestation associée à l'atteinte du SNC dans 25 à 44 % des cas [19,22].

Imagerie

L'IRM cérébrale avec injection de gadolinium est l'examen de choix. L'ADEM est caractérisée par des lésions apparaissant en hypersignal sur les séquences pondérées en T2 et FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*). Les lésions sont typiquement multiples, de grande taille (> 1 à 2 cm), disséminées, mal délimitées, asymétriques (Figs. 1 et 2). Elles prédominent dans la substance blanche au niveau des régions sous-corticales, des centres semi-ovales et à la jonction substance grise corticale–substance blanche des hémisphères cérébraux. Les lésions périventriculaires sont rapportées avec une fréquence de 30 à 60 %, les lésions du corps calleux sont moins fréquentes [8,14,20]. Les lésions sous-tentorielles sont rapportées dans environ 35 % des cas [5]. L'atteinte de la substance grise profonde (thalamus, noyaux gris centraux) est notée dans 15 à 60 % des cas [7,11]. Les lésions sont rehaussées par l'injection de gadolinium dans 6 à 40 % des cas, la prise de contraste dépendant du stade de l'inflammation [9,15,21,23]. La prise de contraste méningée est plus rare. L'IRM initiale peut être normale, devant être répétée quelques jours après le début des symptômes [5]. L'atteinte médullaire est observée essentiellement au niveau thoracique. La moelle est élargie, œdémateuse et la prise de contraste est variable [3,21]. L'ADEM n'est pas associée au développement de nouvelles lésions à l'IRM à distance de l'épisode. On note une régression partielle des lésions dans 25 à 53 % des cas et une résolution complète des lésions dans 35 à 75 % des cas [3,23,24].

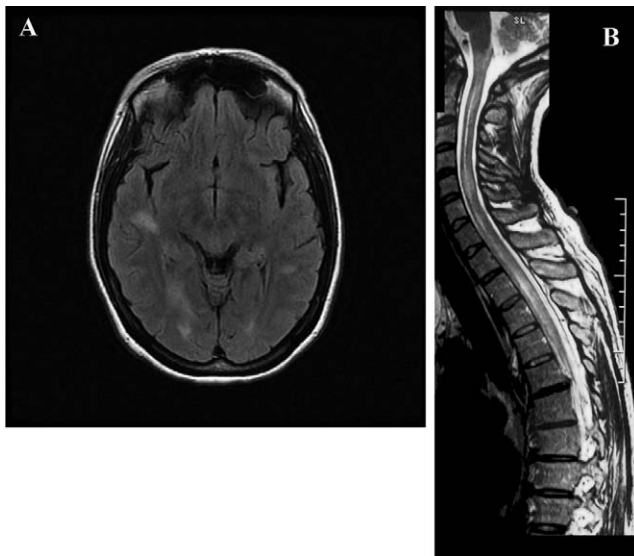


Fig. 1 Encéphalomyélite aiguë disséminée chez une femme de 35 ans, survenue six jours après un syndrome grippal. Tableau initial de confusion fébrile avec raideur méningée et paraparésie. IRM cérébrale, séquence FLAIR, coupe axiale (A) et IRM médullaire, séquence T2, coupe sagittale (B). Lésions multifocales de la substance blanche susttentorielle (A) associées à des lésions de myélite diffuse (B). Évolution favorable sous corticoïdes et échanges plasmatiques

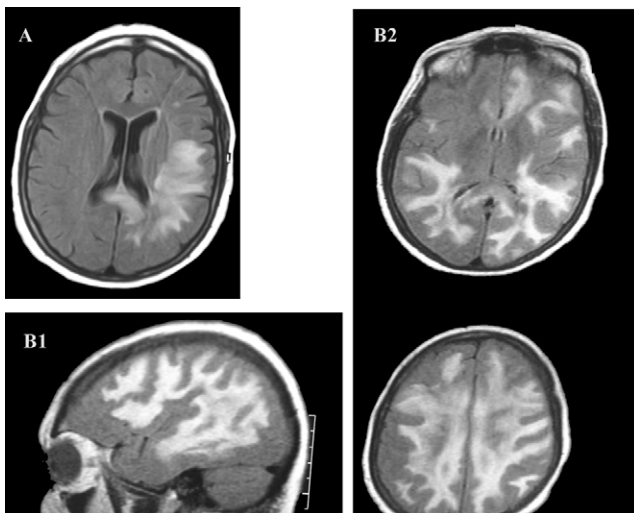


Fig. 2 Encéphalomyélite aiguë disséminée chez une femme de 68 ans, survenue sept jours après un syndrome grippal. Tableau clinique de coma fébrile associé à une hémiparésie droite. IRM cérébrale, séquence FLAIR, coupes axiales (A, B2) et parasagittale (B1). Atteinte initiale de la substance blanche frontopariétale gauche et du splénium du corps calleux (A). Aggravation des lésions quelques jours plus tard sous forme d'hypersignaux diffus de la substance blanche (B1, B2). Évolution favorable sous corticoïdes et immunoglobulines polyvalentes

Liquide céphalorachidien (LCR)

L'analyse du LCR est fondamentale et permet tout d'abord d'exclure une méningoencéphalite infectieuse nécessitant un traitement spécifique. Le LCR peut montrer des anomalies non spécifiques à type de pléiocytose et d'hyperprotéinorachie modérées. La formule est le plus souvent lymphocytaire, mais une prédominance de polynucléaires est parfois notée à la phase initiale. La synthèse intrathécale d'immunoglobulines (IgG) est retrouvée en proportion variable ; elle est en général transitoire [25] : 38 % des cas chez l'adulte [7] et 3 à 29 % des cas chez l'enfant [3,14]. Le LCR est strictement normal dans 19 à 33 % des cas chez l'adulte [7,15].

Biologie

Les examens biologiques de routine ne sont en général pas perturbés. Il n'existe pas de syndrome inflammatoire biologique. Il n'existe pas non plus de marqueur biologique spécifique de l'ADEM.

Biopsie cérébrale

La biopsie cérébrale peut être parfois nécessaire, notamment dans certaines formes pseudotumorales, pour éliminer une autre maladie inflammatoire, une tumeur ou encore un abcès.

Les lésions histologiques d'ADEM sont caractérisées par des zones multiples d'inflammation et de démyélinisation de la substance blanche du SNC. Elles sont retrouvées dans les hémisphères cérébraux, les nerfs optiques, le tronc cérébral, la moelle épinière, le cervelet ainsi que dans la substance grise corticale et profonde (noyaux gris centraux, thalamus). Les modifications histologiques précoces siègent autour des petites veines du SNC et montrent une hyperémie, un œdème endothélial, un infiltrat inflammatoire lymphocytaire et macrophagique. Les lésions observées plus tardivement retrouvent des zones de démyélinisation de la substance blanche adjacente. Les axones sont le plus souvent épargnés, et les artères ne sont pas touchées. Toutes les lésions sont du même âge [26,27]. Une étude récente a souligné la fréquence de l'activation des cellules microgliales (cellules exprimant les marqueurs des monocytes-macrophages) au niveau du cortex cérébral chez les patients décédés d'ADEM [28].

Formes cliniques particulières

Leucoencéphalite aiguë hémorragique de Hurst

La leucoencéphalite aiguë hémorragique (*acute hemorrhagic leukoencephalitis*, AHLE) est une forme suraiguë d'ADEM, associée à un pronostic sombre. Elle est caractérisée sur le plan neuropathologique par une vascularite nécrosante des

vaisseaux de petit calibre. Ces lésions constituent des foyers hémorragiques et nécrotiques autour desquels se constitue la démyélinisation [29]. Depuis la description initiale par Weston Hurst en 1941, moins d'une centaine de cas ont été publiés dans la littérature [30–32]. L'AHLE est généralement déclenchée par une infection des voies respiratoires basses. Les lésions de la substance blanche à l'IRM, plus diffuses que dans l'ADEM, prédominent dans les zones frontopariétales, sont œdémateuses et hémorragiques [32]. Elles ne prennent en général pas le contraste [33]. L'étude du LCR montre une réaction à polynucléaires associée à une élévation des globules rouges et une xanthochromie. Le traitement repose sur la corticothérapie systémique fortes doses, éventuellement en association avec les IgG polyvalentes (IgIV) ou les échanges plasmatiques (EP). Certaines observations soulignent l'intérêt d'un traitement précoce agressif associant corticoïdes (CT), immunosuppresseurs et éventuellement décompression chirurgicale [31,34–36].

Formes étiologiques particulières

ADEM poststreptococcique

L'ADEM poststreptococcique a été décrite dans les suites d'infections oropharyngées à Streptocoque A bêta-hémolytique. Cette forme d'ADEM est caractérisée par une dystonie, un syndrome extrapyramidal et des troubles du comportement. Elle est associée à un taux d'autoanticorps dirigés contre les noyaux gris centraux (*anti basal ganglia antibodies*, ABGA) et d'anticorps antistreptococciques significativement plus élevés par rapport aux autres formes d'ADEM [37].

Atteintes du SNC et mycoplasme

Environ 7 % des patients ayant une infection respiratoire à *Mycoplasma pneumoniae* ont des manifestations neurologiques, qui regroupent par ordre de fréquence décroissant les encéphalites, les méningites, les polyradiculonévrites et les myélites. Le mécanisme peut être lié soit à une invasion directe du pathogène, soit à la production d'une neurotoxine, soit encore à un mécanisme dysimmunitaire postinfectieux. D'authentiques ADEM survenant dans les suites d'une infection à *M. pneumoniae* ont été décrites. Le traitement spécifique dépend de la mise en évidence ou non du pathogène dans le SNC [38].

Diagnostics différentiels

Beaucoup de pathologies du SNC ont une présentation clinique et radiologique similaire à l'ADEM et doivent

systématiquement être considérées dans l'approche diagnostique.

Encéphalite infectieuse

Devant un tableau d'encéphalopathie aiguë, la priorité est d'écarter une infection du SNC en réalisant une ponction lombaire et de débiter un traitement anti-infectieux probabiliste basé sur l'anamnèse, l'examen clinique et les résultats des premiers examens complémentaires. Une IRM cérébrale, sans et avec injection de gadolinium, doit être réalisée le plus rapidement possible. La recherche d'arguments pour une pathologie inflammatoire du SNC (mise en évidence d'une pléiocytose lymphocytaire et d'une hyperprotéinorachie avec index des IgG élevé dans le LCR, prise de contraste des lésions à l'IRM) doit être réalisée parallèlement à l'enquête infectieuse (cultures et PCR virales dans le LCR, sérologies) [5]. Les causes d'encéphalite infectieuse sont nombreuses et sont dominées par les virus. Dans plus de la moitié des cas, aucun agent pathogène n'est retrouvé [2,39].

Formes cliniques particulières de sclérose en plaques (SEP)

Certaines formes cliniques de SEP pseudotumorales peuvent se présenter sur un mode d'encéphalopathie aiguë et/ou de déficit focal pseudovasculaire. Le diagnostic est souvent porté sur la biopsie cérébrale stéréotaxique, visant à éliminer une pathologie tumorale ou infectieuse. Dans ces formes pseudotumorales, on distingue la forme suraiguë de Marburg, la maladie de Schilder et la sclérose concentrique de Baló. Aucune attitude thérapeutique n'a démontré une efficacité supérieure à une autre dans la littérature. Le traitement repose classiquement sur les fortes doses de CT et les immunosuppresseurs [40].

Syndromes cliniques isolés

Les syndromes cliniques isolés sont caractérisés par un premier épisode aigu de symptômes neurologiques en rapport avec une atteinte inflammatoire du SNC. Ils peuvent être mono- ou multifocaux et survenir dans les suites d'une infection, mais par opposition à l'ADEM, ils ne s'accompagnent ni d'encéphalopathie ni de fièvre [41]. Les syndromes les plus courants sont la myélite transverse, la neuropathie optique, les atteintes isolées cérébelleuses ou du tronc cérébral [18].

Autres leucoencéphalopathies

De nombreuses pathologies peuvent montrer à l'IRM cérébrale un aspect de leucoencéphalopathie. Certaines maladies systémiques (neurosarcoïdose, lupus, Behçet), les

vascularites primitives ou secondaires du SNC, les lymphomes du SNC, les leucoencéphalopathies vasculaires, toxiques, ou encore infectieuses (encéphalite liée au VIH, leucoencéphalopathie multifocale progressive) peuvent mimer une ADEM. Chez un malade présentant des troubles visuels, des céphalées et/ou des convulsions, un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) doit être évoqué. Le contexte, le mode d'installation des symptômes, les données des examens complémentaires et l'évolution permettent d'écarter de nombreuses étiologies [6].

Traitement

L'approche thérapeutique repose sur les traitements immunomodulateurs. Les traitements les plus utilisés sont les CT intraveineux, les IgIV et les EP. La plupart des données sur ces traitements dérive de petites séries de patients ou de cas isolés rapportés dans la littérature. À ce jour, aucun essai clinique randomisé contrôlé n'a pu être réalisé dans l'ADEM chez l'enfant ou l'adulte [42].

Traitement symptomatique

Il constitue la pierre angulaire de la prise en charge des encéphalites, indépendamment de la cause. Le contrôle des voies aériennes et la ventilation mécanique sont nécessaires en cas de troubles de conscience ou de déglutition. Les mesures de base visant à lutter contre l'hypertension intracrânienne sont essentielles (inclinaison de la tête à 30°, maintien d'une natrémie normale, d'une PaCO₂ entre 35 et 40 mmHg, correction de l'hyperthermie).

CT

Les CT fortes doses constituent le traitement le plus souvent rapporté dans la littérature, sous forme de bolus quotidiens de méthyl-prednisolone. La posologie proposée est de 1 g/j IVL pendant trois à cinq jours [43].

EP

Les EP ont été rapportés dans un petit nombre de cas, essentiellement en cas d'échec des CT. Une étude contrôlée a été réalisée sur 59 patients présentant une poussée sévère de maladie démyélinisante aiguë du SNC (dont dix cas d'ADEM) et a montré une amélioration précoce dans 42 % des cas traités par EP (contre seulement 6 % des patients recevant le placebo). Dans cette étude, 92 % des patients de l'étude avaient reçu un traitement par CT avant le début des EP [44]. Les facteurs prédictifs de bonne réponse aux EP étaient le sexe masculin, les réflexes ostéotendineux présen-

vés et le début précoce (dans les 20 jours suivant la poussée) du traitement [45]. La place de ce traitement reste à définir mais semble justifiée en cas de non-réponse incomplète aux CT [43]. Les EP peuvent être réalisés selon un schéma de sept EP sur 14 jours [46].

IgIV

L'utilisation des IgIV au cours de l'ADEM a été rapportée dans 25 cas chez l'enfant (après corticothérapie intraveineuse dans 11 cas sur les 25) et dans huit cas chez l'adulte (après corticothérapie intraveineuse dans six cas sur huit). Une amélioration était notée dans environ 70 % des cas chez l'enfant et dans 50 % des cas chez l'adulte. Aucune étude n'a directement comparé les IgIV avec les CT, les EP ou un autre traitement immunomodulateur. On considère néanmoins actuellement que les IgIV constituent une alternative raisonnable chez les patients ne répondant pas ou ayant une contre-indication aux CT fortes doses [43]. Les IgIV peuvent être proposées à la posologie de 2 g/kg sur deux à cinq jours [47].

Évolution et pronostic

Mortalité

La mortalité de l'ADEM est actuellement inférieure à 5 % chez l'enfant et d'environ 8 % chez l'adulte [7,11]. Le pronostic semble plus sévère pour les formes hospitalisées en réanimation, avec une mortalité pouvant atteindre 25 %. L'AHLE est associée à un pronostic défavorable dans environ 70 % des cas [48].

Évolution et séquelles

Actuellement, plus de la moitié des patients traités pour ADEM ont un bon pronostic avec récupération sans séquelles [5]. Une amélioration clinique est en général observée dans les heures ou jours suivant l'instauration du traitement [14]. Dans notre étude, 70 % des patients étaient capables de marcher sans aide sept mois après l'épisode. Les séquelles neurologiques les plus fréquentes consistent en des déficits focaux des membres, une ataxie, ou des troubles visuels. Les troubles cognitifs et du comportement sont identifiés dans 6 à 50 % des patients des séries pédiatriques [5].

Récurrences et SEP

Le risque de développer une SEP dans les suites d'une ADEM est actuellement imparfaitement connu. Selon les séries pédiatriques de la littérature, il varie de 0 à 35 % [3,7,9–11]. Les facteurs de risque de développer des

épisodes récurrents ont été identifiés chez l'adulte : existence de signes atypiques pour une SEP (confusion, troubles de vigilance, convulsions, aphasie), l'absence de bandes oligoclonales dans le LCR et l'atteinte de la substance grise profonde à l'IRM. La présence de deux de ces trois signes a une valeur prédictive positive de 97 % et une valeur prédictive négative de 73 % [49]. Chez l'enfant, les lésions périventriculaires et du corps calleux semblent associées à un risque de récurrence plus important. Une imagerie de contrôle doit systématiquement être pratiquée à six mois de l'épisode [50]. Dans l'ADEM, en l'absence de nouveaux symptômes, les lésions doivent régresser ou rester inchangées.

Conclusion

L'ADEM est une cause rare d'encéphalite de l'adulte, caractérisée par des lésions inflammatoires de la substance blanche du SNC. Le diagnostic doit être systématiquement évoqué devant un tableau d'encéphalite aiguë inexpliquée, tout particulièrement en cas d'infection récente ou de vaccination. L'IRM cérébrale est incontournable dans la démarche diagnostique. L'amélioration clinique est parfois spectaculaire sous CT, utilisés seuls ou en association avec les EP ou les IgIV.

Conflit d'intérêt : l'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Glaser CA, Honarmand S, Anderson LJ, et al (2006) Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. *Clin Infect Dis* 43:1565–77
- Kennedy PG (2005) Viral encephalitis. *J Neurol* 252:268–72
- Dale RC, de Sousa C, Chong WK, et al (2000) Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain* 123(Pt 12):2407–22
- Johnson R (1998) Postinfectious demyelinating diseases. In: Lippincott-Raven, editor. *Viral infections of the nervous system*, Philadelphia, pp 181–210
- Tenembaum S, Chitnis T, Ness J, Hahn JS (2007) Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 68:S23–S36
- Menge T, Hemmer B, Nessler S, et al (2005) Acute disseminated encephalomyelitis: an update. *Arch Neurol* 62:1673–80
- Schwarz S, Mohr A, Knauth M (2001) Acute disseminated encephalomyelitis: a follow-up study of 40 adult patients. *Neurology* 56:1313–8
- Murthy SN, Faden HS, Cohen ME, Bakshi R (2002) Acute disseminated encephalomyelitis in children. *Pediatrics* 110:e21
- Tenembaum S, Chamoles N, Fejerman N (2002) Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 paediatrics patients. *Neurology* 59:1224–31
- Mikaeloff Y, Suissa S, Vallee L, et al (2004) First episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood: prognostic factors for multiple sclerosis and disability. *J Pediatr* 144:246–52
- Leake JA, Albani S, Kao AS, et al (2004) Acute disseminated encephalomyelitis in childhood: epidemiologic, clinical and laboratory features. *Pediatr Infect Dis J* 23:756–64
- Gupte G, Stonehouse M, Wassmer E (2003) Acute disseminated encephalomyelitis: a review of 18 cases in childhood. *J Paediatr Child Health* 39:336–42
- Dale RC (2003) Acute disseminated encephalomyelitis. *Semin Pediatr Infect Dis* 14:90–5
- Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT, et al (2001) Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology* 56:1308–12
- Lin CH, Jeng JS, Hsieh ST, et al (2007) Acute disseminated encephalomyelitis: a follow-up study in Taiwan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:162–7
- Johnson RT (1994) The virology of demyelinating diseases. *Ann Neurol* 36(Suppl):S54–S60
- Sonneville R, Klein I, de Broucker T, Wolff M (2009) Postinfectious encephalitis in adults: diagnosis and management. *J Infect* 58:321–8
- Gout O (2002) Acute disseminated encephalomyelitis. *Rev Neurol (Paris)* 158:114–22
- Sonneville R, Demeret S, Klein I, et al (2008) Acute disseminated encephalomyelitis in the intensive care unit: clinical features and outcome of 20 adults. *Intensive Care Med* 34:528–32
- Wingerchuk DM (2003) Postinfectious encephalomyelitis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 3:256–64
- Anlar B, Basaran C, Kose G, et al (2003) Acute disseminated encephalomyelitis in children: outcome and prognosis. *Neuropediatrics* 34:194–9
- Marchioni E, Ravaglia S, Piccolo G, et al (2005) Postinfectious inflammatory disorders: subgroups based on prospective follow-up. *Neurology* 65:1057–65
- Khong PL, Ho HK, Cheng PW, et al (2002) Childhood acute disseminated encephalomyelitis: the role of brain and spinal cord MRI. *Pediatr Radiol* 32:59–66
- Kesselring J, Miller DH, Robb SA, et al (1990) Acute disseminated encephalomyelitis. MRI findings and the distinction from multiple sclerosis. *Brain* 113(Pt 2):291–302
- Garg RK (2003) Acute disseminated encephalomyelitis. *Postgrad Med J* 79:11–7
- Love S (2006) Demyelinating diseases. *J Clin Pathol* 59:1151–9
- Prineas JW, McDonald WI (2002) Demyelinating diseases. In: Graham D, Lantos PL, editors. *Greenfield's Neuropathology*. Bentliff G, London, pp 813–71
- Young NP, Weinschenker BG, Parisi JE, et al (2010) Perivenous demyelination: association with clinically defined acute disseminated encephalomyelitis and comparison with pathologically confirmed multiple sclerosis. *Brain* 133:333–48
- Hart MN, Earle KM (1975) Haemorrhagic and perivenous encephalitis: a clinical-pathological review of 38 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 38:585–91
- Hurst EW (1953) The postinfection encephalitides. *Br Med Bull* 9:234–6
- Leake JA, Billman GF, Nespeca MP, et al (2002) Pediatric acute hemorrhagic leukoencephalitis: report of a surviving patient and review. *Clin Infect Dis* 34:699–703
- Archer H, Wall R (2003) Acute haemorrhagic leukoencephalopathy: two case reports and review of the literature. *J Infect* 46:133–7
- Kuperan S, Ostrow P, Landi MK, Bakshi R (2003) Acute hemorrhagic leukoencephalitis vs ADEM: FLAIR MRI and neuropathology findings. *Neurology* 60:721–2

34. Seales D, Greer M (1991) Acute hemorrhagic leukoencephalitis. A successful recovery. *Arch Neurol* 48:1086–8
35. Rosman NP, Gottlieb SM, Bernstein CA (1997) Acute hemorrhagic leukoencephalitis: recovery and reversal of magnetic resonance imaging findings in a child. *J Child Neurol* 12:448–54
36. Ahmed AI, Eynon CA, Kinton L, et al (2010) Decompressive craniectomy for acute disseminated encephalomyelitis. *Neurocrit Care*. 2010 Dec;13(3):393-5.
37. Dale RC, Church AJ, Cardoso F, et al (2001) Poststreptococcal acute disseminated encephalomyelitis with basal ganglia involvement and auto-reactive antibasal ganglia antibodies. *Ann Neurol* 50:588–95
38. Guleria R, Nisar N, Chawla TC, Biswas NR (2005) Mycoplasma pneumoniae and central nervous system complications: a review. *J Lab Clin Med* 146:55–63
39. Kennedy PG (2004) Viral encephalitis: causes, differential diagnosis, and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75 (Suppl1):i10–i5
40. Fontaine B (2001) Borderline forms of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* 157:929–34
41. Krupp LB, Banwell B, Tenembaum S (2007) Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology* 68:S7–S12
42. McDanel LM, Fields JD, Bourdette DN, Bhardwaj A (2009) Immunomodulatory therapies in neurologic critical care. *Neurocrit Care*. 2010 Feb;12(1):132-43. Epub 2009
43. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al (2008) The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 47:303–27
44. Weinschenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al (1999) A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 46:878–86
45. Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, et al (2002) Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 58:143–6
46. Bennetto L, Scolding N (2004) Inflammatory/postinfectious encephalomyelitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75(Suppl1): i22–i8
47. Feasby T, Banwell B, Benstead T, et al (2007) Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. *Transfus Med Rev* 21:S57–S107
48. Davies NW, Sharief MK, Howard RS (2006) Infection-associated encephalopathies: their investigation, diagnosis, and treatment. *J Neurol* 253:833–45
49. de Seze J, Debouverie M, Zephir H, et al (2007) Acute fulminant demyelinating disease: a descriptive study of 60 patients. *Arch Neurol* 64:1426–32
50. Dale RC, Brilot F, Banwell B (2009) Pediatric central nervous system inflammatory demyelination: acute disseminated encephalomyelitis, clinically isolated syndromes, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 22:233–40