

Historia Clínica

 SECCIÓN A CARGO DE ELIZABETH Y. SAPIA^a

 MIRANDA LUCÍA FERNÁNDEZ^b, ANA DARDANELLI^b, MARÍA EMILIA PADILLA^c

Datos personales

Nombre y Apellido: M.M.

Edad: 9 años.

Motivo de consulta:

Cefalea, cambios de conducta y convulsiones.

Motivo de internación:

Sospecha de encefalitis inmunomediada.

Enfermedad actual

Paciente de 9 años de edad, previamente sano, que consultó al Departamento de Urgencias del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez refiriendo cefalea de un mes de evolución asociada a cambios de la conducta (violencia verbal, comportamiento inadecuado en el colegio, desinhibición) y deterioro cognitivo (inversión de letras al escribir, acalculia, dibujo rudimentario, alteración del ciclo sueño-vigilia). 48 horas previas a la consulta agregó dos episodios convulsivos caracterizados por ausencias asociados a cianosis peribucal de menos de un minuto de duración. A su ingreso al Departamento de Urgencias se encontraba en buen estado general, afebril, desorientado en tiempo y espacio, con alucinaciones visuales. Durante el examen físico presentó una convulsión parcial compleja con retrodesviación de la mirada y pérdida del control de esfínteres, que cedió con la administración de lorazepam a 0,1 mg/kg/ dosis EV. Se internó para diagnóstico y tratamiento.

Antecedentes personales

- Nacido de término, PAEG. Embarazo controlado, con serologías negativas.
- Internación a los 2 años de edad por cuadro de ataxia, con diagnóstico al egreso de ataxia cerebelosa aguda

- Dos neumonías de tratamiento ambulatorio.
- Síndrome broncoobstructivo a repetición en la edad preescolar, sin tratamiento.

Examen físico al ingreso

Paciente clínica y hemodinámicamente estable. Afebril, eucárdico, eupneico. Normohidratado. Normotenso. Pupilas isocóricas y reactivas. Desorientado en tiempo y espacio. Marcha inestable. Sin signos de foco motor o meníngeo. Fuerza y tono muscular conservados, reflejos osteotendinosos normales. Dismetría, con alteración de pruebas dedo-nariz y dedo-dedo. Adiadococinesia. Alucinaciones visuales, discurso incoherente.

Exámenes complementarios

- Hemograma normal : GB 9 000/mm³ (NS52%, L39%, M7%, E1%, B1%), Hemoglobina 13 gr/dl, Hematocrito 38%, Plaquetas 496 000/mm³.
- Química: Urea 31 mg/dl, glucosa 95 mg/dl, Ácido úrico 2.3 mg/dl, Creatinina 0.31 mg/dl, Bilirrubina total 0.2 mg/dl, GOT 24 U/l, GPT 11U/l, Proteínas totales 7.6 g/dl, Albúmina 4.7 g/dl, PCR 0.5 mg/l. Dentro de límites normales.
- Estado ácido base con ionograma: pH 7.35/ pco₂ 45 mmHg/ Bic 24 mEq/l. Na⁺138 mEq/l, K⁺3.7 mEq/l, Cl⁻103 mEq/l: normal.
- Líquido cefalorraquídeo (LCR): presión de apertura normal. Citoquímico: límpido, incoloro, células 25/ mm³ (100% mononucleares), proteínas 24,5 mg/dl, glucosa 58,1 mg/dl. PCR enterovirus y herpes negativos. Cultivo para gérmenes comunes negativo. Bandas oligoclonales: patrón tipo 2 con producción local de inmunoglobulina. Se observa presencia de oligoclonalidad.
- Panel de anticuerpos: NDMA (receptor N-Metil-D-aspartato) positivo en líquido cefalorraquídeo.
- EEG (electroencefalograma): actividad eléctrica durante el sueño con ondas theta/delta a predominio de hemisferio derecho.

a. Médica pediatra de planta. Unidad 8. HNRG.

b. Residente de segundo año de clínica pediátrica.

c. Jefa de Residentes de clínica pediátrica.

tratamiento antiviral e inmunosupresor indicado durante la internación.

Los resultados de la búsqueda de anticuerpos en LCR informaron anticuerpos NMDA (receptor N-Metil-D-aspartato) positivos, confirmando el diagnóstico de encefalitis inmunomediada por anticuerpos NMDA. Se descartó patología oncológica asociada mediante ecografía abdominal, ecografía escrotal y tomografía computada de abdomen dentro de límites normales. Luego de un mes de internación se otorgó el egreso hospitalario, continuando en tratamiento ambulatorio con inmunosupresores (meprednisona 1 mg/kg/día y azatioprina 50 mg/día) y medicación anti-convulsivante.

Diagnóstico al egreso: Encefalitis inmunomediada por anticuerpos anti-NMDA

DISCUSIÓN

La encefalitis aguda es un trastorno neurológico que se presenta como una encefalopatía rápidamente progresiva que usualmente se desarrolla en menos de 6 semanas, causada por la inflamación del cerebro.¹ Su etiología es amplia, siendo los agentes infecciosos los más antiguamente reconocidos como causa de la enfermedad.² Sin embargo, un estudio realizado entre 1998 y 2005 por el grupo *California Encephalitis Project* en el que se realizó un relevamiento de la epidemiología y etiología de la encefalitis, encontró que el 63% de los pacientes no presentaba una etiología clara luego de realizar determinaciones para 16 potenciales agentes infecciosos.³

En los últimos 15 años se han identificado formas de encefalitis de origen no-infeccioso, especialmente de etiología autoinmune, asociadas a la presencia de anticuerpos contra proteínas de la superficie celular o de la sinapsis nerviosa.⁴ En la población pediátrica la forma de encefalitis inmunomediada más frecuente es la asociada a la presencia de anticuerpos contra la subunidad NR1 del receptor N-metil-D-aspartato (anti-NMDA). Fue descrita por primera vez por Dalmau y colaboradores en 2007, quienes confirmaron la presencia del anticuerpo descrito en pacientes con síntomas neuropsiquiátricos.⁵ El 40% de los pacientes con esta patología es menor de 18 años y el 80% de los casos pediátricos corresponde a pacientes mujeres.⁶

El cuadro clínico en la encefalitis por anticuerpos anti-NMDA evoluciona por etapas. En aproximadamente la mitad de los pacientes, se

evidencia un pródromo de días o semanas antes del inicio del cuadro neurológico que consiste en cefalea, fiebre, malestar general, gastroenteritis o catarro de vía aérea superior. El cuadro puede comenzar con síntomas psiquiátricos tales como alucinaciones, paranoia, insomnio, agitación, déficit de memoria, y neurológicos: convulsiones, ataxia, movimientos anormales, trastornos en el habla e inestabilidad autonómica. En adolescentes y adultos suelen predominar los síntomas psiquiátricos al inicio del cuadro, mientras que los niños se presentan con convulsiones y movimientos anormales. La mayoría de los casos evoluciona a un cuadro similar que combina ambos grupos de síntomas.⁴

En este paciente, la cefalea fue el primer síntoma identificado por los padres. Posteriormente, agregó sintomatología psiquiátrica referida como “cambios de conducta” que no fueron interpretados como patológicos por el entorno familiar por lo que no motivaron una consulta rápida. Finalmente, la presencia de convulsiones y la profundización del cuadro psiquiátrico determinaron la consulta médica y su internación. Si bien el cuadro clínico orientaba a encefalitis inmunomediada se decidió comenzar con tratamiento empírico para virus herpes simple, hasta descartar este diagnóstico.

El diagnóstico de esta patología es fundamentalmente clínico, si bien los exámenes complementarios tales como el estudio del LCR, el EEG y la resonancia magnética nuclear son herramientas útiles para confirmarlo. En una serie de 100 pacientes que incluía adultos y niños, se encontraron anomalías en la RMN en el 55% de los casos. Las mismas consistían en señales anormales corticales y subcorticales en secuencia recuperación de inversión atenuada de fluido (FLAIR), a veces con realce meníngeo y cortical transitorio.⁷ En los niños, la frecuencia de alteraciones en los estudios por imágenes es incluso menor que en adultos: en una serie de 32 pacientes, solo el 31% presentó una RMN anormal. Por el contrario, el LCR resultó anormal en el 94% de los casos, mostrando pleocitosis linfocítica y, con menor frecuencia, aumento de proteínas o de bandas oligoclonales (BOC).⁶ En pacientes con LCR de características citoquímicas normales al inicio del cuadro, puede constatare la presencia de BOC. Frecuentemente, ante un citoquímico normal, se observa pleocitosis al repetir el análisis de LCR a posteriori.²

En nuestro caso y coincidente con la literatura,



los exámenes de imágenes no evidenciaron alteraciones mientras que el citoquímico de LCR informó pleocitosis leve, 100% mononuclear.

En el estudio de BOC se compara la presencia de clones de inmunoglobulinas (usualmente IgG, pero también IgM e Ig A) en suero y en LCR. El hallazgo más significativo es la síntesis intratecal de inmunoglobulinas, que se confirma por la presencia de BOC en LCR pero no en el suero del paciente.⁸ Se han descrito 5 tipos de patrones que se pueden observar como resultado de la detección de las BOC de IgG en el LCR. Nuestro paciente presentó un patrón Tipo 2: respuesta típica oligoclonal (bandas discretas de IgG) en el LCR, con una respuesta paralela normal (policlonal) en el suero. Se consideran positivos los patrones de respuesta tipo 2 y tipo 3.⁹

Es importante destacar que este hallazgo no es patognomónico de la encefalitis por anticuerpos anti-NMDA, ya que se observa también en otras patologías inmunológicas o infectológicas y su ausencia no descarta el diagnóstico.⁸

El electroencefalograma suele mostrar enlentecimiento focal o difuso del trazado o actividad desorganizada o un patrón específico conocido como "extreme delta brush", que se observa con más frecuencia en los adultos que en los niños.⁴ El diagnóstico definitivo se realiza con la presencia del anticuerpo específico anti-NMDA en el LCR.

Sin embargo, la dificultad en el acceso, así como el prolongado período necesario para obtener el resultado del mismo, convierten a esta determinación en una prueba poco útil para arribar a un diagnóstico rápido que permita iniciar un tratamiento específico.

Francesc Graus y colaboradores propusieron en el año 2016 una serie de criterios clínicos, electroencefalográficos y de análisis de LCR que indican un "diagnóstico probable" de la enfermedad (Tabla 2).⁴

En mujeres de edad adulta existe asociación con patología oncológica subyacente y que se encuentra con menor frecuencia a edades más jóvenes. Aproximadamente un 56% de las mujeres mayores de 18 años presentan teratomas unilaterales o bilaterales de ovario. Este tumor ocurre en el 30% de las mujeres menores de 18 años y solo en el 9% de las niñas menores de 14 años.⁶ Por lo tanto, a toda paciente de sexo femenino se le debería realizar RMN de abdomen y pelvis para descartar teratoma de ovario. En varones, la presencia de un teratoma testicular es rara y no existe ningún caso reportado en la literatura en niños con encefalitis por anticuerpos anti NMDA.¹⁰ En el caso clínico presentado se descartó el tumor.

Con respecto al tratamiento inmunosupresor, la primera línea incluye corticoesteroides, inmunoglobulina endovenosa (IVIg), plasmaféresis, o una

Tabla 2. Criterios clínicos, electroencefalográficos y de análisis de líquido cefalorraquídeo propuestos en el año 2016 por Graus y colaboradores.⁴

Probable encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA

El diagnóstico puede hacerse cuando se cumplen los tres criterios siguientes:

1- Inicio agudo (menor de 3 meses) de al menos 4 de los siguientes 6 grupos de síntomas:

- Comportamiento anormal (psiquiátrico) o disfunción cognitiva.
- Alteración en el discurso (discurso rápido y desorganizado, reducción verbal, mutismo).
- Convulsiones.
- Trastorno del movimiento, disquinesias, rigidez/posturas anormales.
- Alteración del nivel de conciencia.
- Disfunción autonómica o hipoventilación central.

2- Al menos uno de los siguientes resultados de estudios de laboratorio

- EEG anormal (actividad focal/difusa lenta o desorganizada, actividad epiléptica, "extreme delta brush").
- Líquido cefalorraquídeo con pleocitosis o bandas oligoclonales.

3- Exclusión razonable de otras causas.

El diagnóstico también puede hacerse con la presencia de tres de los anteriores grupos de síntomas acompañados de un teratoma sistémico.

Diagnóstico definitivo de encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA

El diagnóstico puede hacerse en la presencia de uno o más de los anteriores grupos de síntomas y anticuerpos IgG anti-GluN1, luego de exclusión razonable de otras causas.

combinación de ellas.^{2,10,11} Aún con tratamiento correcto hasta un 35% de los pacientes pediátricos no evolucionan favorablemente y requieren terapias de segunda línea (con mayor riesgo de presentar efectos adversos) que incluyen: rituximab, un anticuerpo monoclonal dirigido a células de linaje B, y/o ciclofosfamida, un agente alquilante que interfiere con la transcripción del ADN.¹² Aproximadamente un 80% de los pacientes se recupera de forma sustancial o completa, con reportes de mejoría progresiva dentro de los dos años posteriores al diagnóstico.¹¹

En el caso de este paciente, se administró inmunoglobulina endovenosa y pulsos de metilprednisolona. No mostró mejoría con esta terapéutica y requirió plasmaféresis y pulsos con ciclofosfamida, con buena respuesta. Es decir, la combinación de terapias de primera línea fue insuficiente, pero respondió de forma adecuada al agregar al esquema una terapia de segunda línea. No desarrolló efectos adversos asociados.

En cuanto al pronóstico, hasta un 25% de los pacientes pueden presentar recaídas, por lo que aquellos sin patología oncológica subyacente pueden requerir tratamiento inmunosupresor con corticoides, azatioprina o mofetil micofenolato por hasta un año, aunque son necesarios mayores estudios sobre la eficacia de estas últimas intervenciones.¹³

CONCLUSIÓN

Ante un paciente con clínica neurológica y psiquiátrica de menos de 3 meses de evolución es fundamental considerar el diagnóstico de encefalitis inmunomediada por anticuerpos contra el receptor NMDA. Si bien para el diagnóstico definitivo es necesario constatar la presencia de anticuerpos en líquido cefalorraquídeo, las características clínicas y los exámenes complementarios constituyen herramientas útiles para determinar un diagnóstico probable y que permite el inicio del tratamiento. El 80% de los pacientes se recupera de forma completa, aunque pueden existir recaídas.

Agradecimientos

A médicos de planta de la Unidad 4 y del Servicio de Neurología del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

BIBLIOGRAFÍA

1. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis* 2013; 57(8): 1114–28.
2. Armangue T, Petit-Pedrol M, Dalmau J. Autoimmune Encephalitis in Children. *J Child Neurol* 2012; 27(11): 1460-1469.
3. Glaser CA, Honarmand S, Anderson LJ, et al. Beyond Viruses: Clinical Profiles and Etiologies Associated with Encephalitis. *Clin Infect Dis* 2006; 43 (12):1565–77.
4. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016; 15 (4):391–404.
5. Barry H, Byrne S, Barrett E, et al. Anti- N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: review of clinical presentation, diagnosis and treatment. *BJPsych Bull* 2015; 39 (1):19-23.
6. Florance NR, Davis RL, Lam C, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 2009; 66 (1):11-18.
7. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA A receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008; 7 (12):1091-1098.
8. Dale RC, Brilot F. Biomarkers of inflammatory and auto-immune central nervous system disorders. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22 (6):718–725.
9. Lin M, Suan D, Lenton K, et al. Differentiating patterns of oligoclonal banding in the cerebrospinal fluid improves diagnostic utility for multiple sclerosis. *Pathology* 2012; 44(3):248-50.
10. Brenton JN, Goodkin HP. Antibody-Mediated Autoimmune Encephalitis in Childhood. *Pediatr Neurol* 2016; 60:13-23.
11. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013; 12(2):157-165.
12. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. 2011; 10(1):63-74.
13. Brenton JN, Kim J, Schwartz RH. Approach to the management of pediatric-onset anti-N-methyl-D-aspartate (anti-NMDA) receptor encephalitis: a case series. *J Child Neurol* 2016; 31(9):1150-5.