

Encefalitis autoinmune: Informe de un caso

Camerano M¹, Noriega G¹, Sosa C¹, Bacigalupo G¹, Lavergne M², Ibarra L³

Resumen

La encefalitis autoinmune, de diagnóstico cada vez más frecuente en la edad pediátrica, debe sospecharse en niños con sintomatología psiquiátrica, encefalopatía, movimientos anormales o convulsiones. La encefalitis contra los receptores N-metil-D-aspartato (NMDAR) es un trastorno descrito recientemente con un conjunto bien definido de características clínicas y se reconoce cada vez más en los niños. Esta encefalitis generalmente se desarrolla como un síndrome de múltiples etapas con un amplio diagnóstico diferencial.

Los problemas conductuales y del habla, las convulsiones y los movimientos anormales son síntomas comunes tempranos. Aunque en los niños el fenotipo es similar al de los adultos, hay diferencias en la asociación tumoral, la presentación neurológica y la frecuencia de los síntomas.

A pesar de la gravedad de la enfermedad, los pacientes a menudo mejoran con la inmunoterapia y la eliminación del tumor.

Para facilitar el reconocimiento de este trastorno en los niños, se presenta un caso con un cuadro clínico típico, pero cuya evaluación inicial sugirió otras etiologías.

Este paciente presentó un síndrome neuropsiquiátrico inicial seguido de encefalopatía y de trastornos del movimiento. El cribado neoplásico no detectó ningún tumor. El paciente fue sometido a inmunosupresión y tuvo una recuperación neurológica completa.

Palabras clave: encefalitis anti NMDAR, paraneoplásico, inmunoterapia.

Summary

Autoimmune encephalitis is being diagnosed more and more frequently in the paediatric age, it should be suspected in children with psychiatric symptoms, encephalopathy, abnormal movements or seizures. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis is a recently described disorder

with a well defined set of clinical features and is increasingly recognized in children. This encephalitis usually develops as a multistage syndrome with a broad differential diagnosis.

Behavioral and speech problems, seizures and abnormal movements are common early symptoms. Although in children the phenotype resembles that of the adults, there are differences in tumor association, neurological presentation and frequency of symptoms.

Despite the severity of the disorder, patients often improve with immunotherapy and removal of the tumor.

To facilitate the recognition of this disorder in children, we report a case with a clinical picture typical but whose initial evaluation suggested other etiologies.

This patient presented with an initial neuropsychiatric syndrome followed by encephalopathy and movement disorder. Neoplasm screening did not detect any tumor. Patient was submitted to immunosuppression and had a full neurological recovery.

Keywords: encephalitis anti NMDAR, paraneoplastic, immunotherapy.

Introducción

La encefalitis autoinmune es un diagnóstico cada vez más frecuente en niños y asociada principalmente a anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). Produce un cuadro clínico característico que se desarrolla en fases, es potencialmente reversible, con una mejoría de los síntomas en cronología inversa a su presentación. Debe sospecharse en niños con sintomatología psiquiátrica, encefalopatía, movimientos anormales o crisis epilépticas. Los casos paraneoplásicos son menos frecuentes que en el adulto. Las pruebas diagnósticas inespecíficas suelen llevar a confusión. El diagnóstico diferencial es amplio e incluye particularmente las encefalitis víricas. El tratamiento precoz mejora el pronóstico y disminuye las recaídas^{1,2,3}.

Presentamos el caso de un niño de 3 años de edad con un cuadro clínico típico de la enfermedad, no paraneoplásico, que respondió a la corticoterapia. Si bien no se dispuso de la prueba para la determinación de los anticuerpos anti NMDA, la falta de la confirmación de los mismos no demoró el inicio del tratamiento.

¹ Médico de Planta CEM 6 Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

² Jefe Unidad CEM 6 Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

³ Médico de Planta Neurología Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

Dirección Postal: Marina Camerano. CEM 6 Hospital General de Niños Pedro de Elizalde.

E-mail: cameranomarina@hotmail.com

Caso Clínico

Paciente de 3 años de edad de sexo masculino, previamente sano, que consultó por presentar episodios de distonías a predominio de hemicuerpo izquierdo, asociados a movimientos coreicos generalizados. Durante la internación el paciente manifestó desmejoría clínica con exacerbación de las crisis distónicas, deterioro del sensorio, alteración del sueño-vigilia y pérdida de las pautas madurativas (falta de fijación de la mirada, trastorno de la deglución con babeo, mutismo, imposibilidad para la marcha y estereotipias).

Al examen físico presentaba desconexión con el medio, excoriaciones lineales en cara, movimientos distónicos generalizados, postura distónica en hemicuerpo izquierdo, disquinesias severas a predominio orofacial, tono y fuerza muscular conservados, sin signos piramidales.

Ante este cuadro de excitación psicomotriz con autoagresiones, se indicaron haloperidol y clorpromazina (0,2mg/kg/día y 1,5mg/kg/día respectivamente).

A las 72hs de dicha indicación el paciente presentó hipertermia sin respuesta a los antitérmicos, rigidez muscular extrapiramidal y mayor deterioro del estado mental. Evolucionó a catatonía. Presentó ácido úrico 11 mg/dl y creatina fosfoquinasa (CPK) 9716 mg/dl. Función renal normal. Se sospechó síndrome neuroléptico maligno. Se inició descenso de neurolépticos, se indicaron biperideno, lorazepam, hiperhidratación y allopurinol. De esta manera desapareció la hipertermia y la rigidez de origen extrapiramidal. Disminuyeron hasta su normalización los niveles de ácido úrico y CPK.

Ante la sospecha de encefalitis autoinmune se realizó cribado de tumores intraabdominales y testiculares que fue negativo. Se inició el tratamiento con gammaglobulina 2 gr/kg durante dos días, con mejoría clínica transitoria. Una semana posterior recibió nuevo pasaje de gamaglobulina 2 gr/kg con similar respuesta. Por tal motivo se indicaron dos pulsos de metilprednisolona endovenosa a 30 mg/kg/día con un intervalo de 5 días, tras lo cual presentó franca mejoría clínica (presentó conexión con el medio con intención comunicativa, logró la bipedestación). Persistieron las disquinesias orofaciales y la distonías intermitentes en el miembro superior derecho. Se indicó tratamiento de mantenimiento con metilprednisona 1mg/kg/día.

La resonancia magnética (RM) cerebral, la punción lumbar (citoquímico, cultivos bacterianos, PCR virales) y el electroencefalograma (EEG) fueron normales. No se pudieron determinar los anticuerpos anti-NMDA en líquido cefalorraquídeo (LCR) y suero debido a la indisponibilidad de dicho recurso. Los resultados de laboratorio general, función tiroi-

dea, microbiología y perfil de autoinmunidad fueron negativos.

Luego de tres meses de tratamiento con metilprednisona, el paciente presentó recuperación neurológica total.

Discusión

La encefalitis autoinmune en la población infantojuvenil es una entidad clínica reportada de forma creciente en los últimos años, asociada principalmente a anticuerpos antirreceptor NMDA. En 2007 Dalmau y colaboradores, describieron la existencia de anticuerpos IgG contra la subunidad NR1 de estos receptores con la consecuente reducción reversible de su expresión, inactivación de neuronas gabérgicas y desinhibición de vías excitatorias glutaminérgicas³.

De acuerdo a las series de casos, esta enfermedad se reporta un 1 a 4 % en la población de pacientes con encefalitis de causa desconocida. Afecta a adultos jóvenes, preferentemente mujeres y niños. El 25-40% de los pacientes descriptos son menores de 18 años^{1,2}. La etiopatogenia es desconocida. La producción de autoanticuerpos puede estar relacionada con un síndrome paraneoplásico. Sin embargo, esta condición es infrecuente en la población infantil. Menos del 15% de las niñas menores de 14 años tienen un teratoma ovárico y es excepcional en niños varones. Se publicaron informes de casos individuales de neuroblastoma y linfoma de Hodgkin^{1,4,5,6}. También se ha descrito la asociación con infecciones virales previas o concomitantes y cierta predisposición a otras condiciones autoinmunes pero no hay evidencia suficiente^{1,2}.

Existen diferencias clínicas entre adultos y niños; los adultos tienen presentación psiquiátrica en el 85% de los casos, mientras que en la población infantil la clínica neurológica suele aparecer primero, y síntomas como irritabilidad o alteraciones de conducta a menudo pasan desapercibidos. En los niños son frecuentes los trastornos del movimiento, lenguaje, sueño y presencia de convulsiones. La inestabilidad autonómica es menos frecuente y grave que en adultos^{3,4,7}.

La fase precoz de la enfermedad se caracteriza por clínica neuropsiquiátrica. En series pediátricas la mayoría de los pacientes presentan estos síntomas y suelen manifestarse con cambios del comportamiento tales como hiperactividad, irritabilidad, rabietas, ansiedad, agitación y agresión². Luego aparecen períodos de hiperquinesia con movimientos anormales complejos y estereotipados en la cara, extremidades y/o tronco (disquinesias orofaciales, movimientos coreoatetoides posturas distónicas o incluso catatonía). En esta etapa pueden presen-

tarse crisis epilépticas, y algunos pacientes pueden tener inestabilidad autonómica⁴. Los episodios de hipertensión, taquicardia o hipertermia fueron frecuentes en asociación con los estados de agitación. Sin embargo, a diferencia de los adultos, los trastornos cardiorrespiratorios graves se manifestaron en menor medida. Otros signos de disautonomía fueron más comunes en los niños como la pérdida del control de esfínteres y la alteración del patrón del sueño (insomnio, hipersomnia y/o inversión del mismo). En general la somnolencia es un síntoma precoz, mientras que el insomnio aparece tardíamente^{3,8}.

Posteriormente, aparecen períodos de bradiquinesia, síntomas similares a catalepsia y poca interacción social con trastornos del lenguaje caracterizados por disminución de la producción y ecolalia que pueden evolucionar al mutismo¹.

Teniendo en cuenta las manifestaciones neuropsiquiátricas descritas, el diagnóstico diferencial puede ser amplio. La encefalitis viral, en especial la herpética, es a menudo el primer diagnóstico de presunción. El diagnóstico se confirma mediante la PCR del virus en LCR⁷.

La presencia de crisis epilépticas también puede llevar a la confusión en el diagnóstico inicial. Sin embargo, las manifestaciones psiquiátricas y los trastornos del movimiento típicos suelen precederlas y orientan el diagnóstico de encefalitis anti-NMDAR.

El reconocimiento de un cuadro psiquiátrico plantea otro diagnóstico temprano. La presencia de síntomas o signos focales acompañantes de estas manifestaciones permiten pensar el origen orgánico de las mismas.

Otro diagnóstico a tener en cuenta es el de síndrome neuroléptico maligno. El paciente presentó desarrollo de fiebre, alteración del nivel de conciencia, rigidez muscular e hipertermia. Si bien este cuadro se relaciona con el incremento rápido y dosis altas de neurolépticos clásicos, también es frecuente en la encefalitis anti-NMDAR sin medicación neuroléptica previa⁹.

La mayoría de los estudios practicados en estos pacientes son inespecíficos. El LCR suele demostrar una pleocitosis linfocitaria en el 80% de los casos, con un leve incremento de la proteinorraquia y bandas oligoclonales de aparición tardía en un 60% de los pacientes^{1,5,7}.

En el EEG al inicio se puede encontrar (21% de los casos) actividad epiléptiforme lenta y desorganiza-

da difusa. En etapas posteriores es característica una actividad lenta continua delta o theta de gran amplitud⁹.

La RM cerebral es normal en el 50% de los casos y en el resto muestra hiperintensidades inespecíficas en T2 o FLAIR en el área cortical o subcortical^{1,7}.

El estudio ideal confirmatorio corresponde a la detección de anticuerpos antirreceptor NMDA en el suero y en el LCR¹⁰.

En el contexto de confirmar la presencia de una neoplasia subyacente, la prueba de elección es la RM de abdomen y de pelvis, debido a que los teratomas son en general pequeños y asintomáticos con marcadores negativos.

Cuando el paciente presenta un componente neoplásico, la primera línea de tratamiento implica su manejo quirúrgico. En el caso del paciente sin tumores, el manejo es farmacológico con corticoides en dosis de carga y mantenimiento, gammaglobulina o plasmaféresis, con similitud de validez en la selección de ellos. La segunda línea de terapia en casos refractarios con síntomas graves implica el tratamiento con ciclofosfamida o rituximab^{1,2,4}.

Aproximadamente el 75% de los pacientes se cura con mínimas o ninguna secuela, con mejoría en semanas o meses (media de 6 semanas). La recuperación se produce típicamente en orden inverso al de la aparición de los síntomas. Se estima una mortalidad aproximada del 4% y hasta un 20-25% de recaídas. El tratamiento precoz reduce los títulos de anticuerpos, mejora el pronóstico y disminuye las recaídas^{1,2,3}.

Los pacientes deben someterse en forma regular a un análisis de detección de tumores durante al menos 2 años debido a que es frecuente su presencia varios meses o años después de recuperarse o en la recaída neurológica⁴.

Conclusiones

La encefalitis anti NMDA es un síndrome autoinmune que puede ser reconocido y tratado adecuadamente. Representa un diagnóstico de importancia clínica, al ser una condición relativamente reversible y tratable con un abordaje oportuno. Si bien existe un examen de laboratorio con alta sensibilidad y especificidad, la disponibilidad del mismo aun es limitada. La espera de la confirmación de las pruebas no debería demorar el inicio del tratamiento inmunosupresor ya que de esto depende la recuperación sin secuelas y la disminución de las recaídas.

Bibliografía

1. **Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, et al.** Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011;10:63–74.
2. **Florange NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, et al.** Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 2009; 66: 11-8.
3. **Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, et al.** Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 2008;7:1091-8.
4. **Lizuka T, Sakai F, Ide T, Monzen T, et al.** Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology* 2008; 70: 504-11.
5. **Irani SR, Bera K, Waters P, et al.** N-Methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly nonparaneoplastic disorder of both sexes. *Brain* 2010;133: 1655–1667.
6. **Lebas A, Husson B, Didelot A, Honnorat J, et al.** Expanding spectrum of encephalitis with NMDA receptor antibodies in young children. *J Child Neurol* 2010; 25: 742-5.
7. **Gable MS, Gavali S, Radner A, Tilley DH, et al.** Anti-NMDA receptor encephalitis: report of ten cases and comparison with viral encephalitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28: 1421-9.
8. **Sansing LH, Tuzun E, Ko MW, Baccon J, Lynch DR, Dalmau J.** A patient with encephalitis associated with NMDA receptor anti-bodies. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007;3:291–6.
9. **Johnson N, Henry C, Fessler AJ, Dalmau J.** Anti-NMDA receptor encephalitis causing prolonged non-convulsive status epilepticus. *Neurology* 2010; 75: 1480-2.
10. **Prüs H, Dalmau J, Harms L, Höltje M, et al.** Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin. *Neurology.* 2010;75:1735–9.