



SANI

Sociedad Argentina de Neurología Infantil

¿Encefalitis autoinmune? Buena respuesta a plasmaféresis: reporte de un caso

*Marina Paviolo (1-2), Ariel Martinez (1-2),
Zenón Sfaello (1), Ignacio Sfaello (1-2),
Laura González (2), Jorge Dellacasa (3)
Marina Paviolo: marinasdb2@hotmail.com*

(1) Instituto de Neurología Infanto-Juvenil, CETES, Córdoba, Argentina.

(2) Servicio de Pediatría, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Córdoba, Argentina.

(3) Servicio de Hemoterapia, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Córdoba, Argentina.

RESÚMEN

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. Los casos paraneoplásicos son menos frecuentes que en adultos. Se presenta un caso clínico de una niña de 6 años, con cuadro encefalopático subagudo que comenzó con alteraciones del comportamiento, convulsiones, afasia y trastornos del movimiento. Recibió tratamiento con altas dosis de corticoides e inmunoglobulinas intravenosas sin respuesta. A continuación se inició plasmaféresis, con la que experimentó una mejoría progresiva y sostenida. No se encontraron evidencias de neoplasia subyacente. La encefalitis autoinmune es un trastorno tratable, por lo que su reconocimiento y tratamiento precoces son fundamentales. El tratamiento de las formas no paraneoplásicas se basa en la inmunoterapia: glucocorticoides, inmunoglobulinas intravenosas, plasmaféresis e inmunosupresores.

PALABRAS CLAVES

Encefalitis autoinmune. Anticuerpos anti-receptor NMDA. Plasmaféresis.

ABSTRACT

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. Paraneoplastic cases are less frequent than in adults. We report the case of a 6-year-old girl, with subacute encephalopathic signs and symptoms followed by behaviour disorders, seizures, aphasia and movement disorders. The patient was given treatment with high doses of corticoids and intravenous immunoglobulins without response. Afterwards plasmapheresis was begun, which led to her swift progressive and supported improvement. No evidence of underlying neoplasia was found. Autoimmune encephalitis is a treatable disorder, for which his early recognition and treatment are essential. Treatment of the non-paraneoplastic forms are based on immunotherapy: glucocorticoids, intravenous immunoglobulins, plasmapheresis and immunosuppressants.

KEY WORDS: Autoimmune encephalitis. Anti-NMDA receptor antibodies. Plasmapheresis.

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). Los casos paraneoplásicos son menos frecuentes en las edades pediátricas, con respecto a los adultos. El diagnóstico diferencial es amplio, e incluye particularmente las encefalitis víricas. Es fundamental su reconocimiento y diagnóstico, ya que es una enfermedad tratable.

OBJETIVO

Nuestro objetivo es reportar un caso con sospecha de encefalitis autoinmune en edad pediátrica, que respondió favorablemente a la plasmaféresis.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, de 6 años de edad, con antecedentes de prematurez (36 semanas de edad gestacional) con dificultades iniciales en la deglución, con adecuada evolución posterior, y desarrollo psicomotor normal. Presentó como síntomas iniciales irritabilidad y, cinco días posteriores, afasia de instalación progresiva y convulsiones motoras parciales en hemicuerpo derecho, lo que motivó su internación en otra institución. Se realizó al ingreso punción lumbar (citoquímico, cultivos bacterianos, PCR virales) y resonancia nuclear magnética (RNM) de cerebro con resultados normales, lo que sumado a los hallazgos electrofisiológicos, motivó un diagnóstico inicial de Síndrome de Landau Kleffner, iniciando tratamiento con anticonvulsivantes (ácido valproico 50 mg/kg/día) y tres

pulsos de metilprednisolona (30 mg/kg/día), con desaparición de las convulsiones y mejoría leve que duró aproximadamente 10 días. A los 40 días de evolución la paciente presentó una recaída con convulsiones parciales motoras, alteración fluctuante del estado de conciencia, con depresión del sensorio, movimientos anormales, hipersialorrea con trastornos de la sucso-deglución y hemiparesia derecha, por lo que consultó en nuestra institución. Los movimientos anormales consistían en disquinesias orofaciales, manuales y movimientos coreicos en miembros superiores y miembro inferior izquierdo. Dado el predominio de los síntomas de encefalopatía, y ante la sospecha de una posible encefalopatía secundaria a valproato, se decidió cambiarlo por levetiracetam y se realizó dosaje plasmático de amonio y ácido valproico, cuyos valores fueron normales. Durante la internación, la paciente presentaba pérdida del control cefálico, de la succión y deglución, por lo que precisó alimentación por sonda nasogástrica. Mantenía los ojos abiertos, pero no fijaba ni seguía con la mirada, no interaccionaba con el explorador y persistían los movimientos coreicos y discinesias orofaciales. Se realizaron dosis de rescate con benzodicepinas (lorazepam EV y midazolam intranasal) como tratamiento sintomático de los movimientos anormales e irritabilidad. Llamativamente durante los minutos posteriores a la realización de las dosis, la paciente mejoraba su calidad de vigilia, su tono muscular y su lenguaje, de manera transitoria. La paciente presentó registros aislados de temperatura de hasta 38.5°C, que coincidieron con flebitis de miembro superior ocasionada por una vía periférica. A los 45 días de evolución, requirió asistencia respiratoria mecánica no invasiva (VNI con interfase nasal), coincidiendo con una atelectasia en lóbulo inferior de pulmón derecho, con buena evolución. Entre los métodos complementarios para el diagnóstico, se repitió al ingreso en nuestra institución RNM de cerebro, que mostró atrofia cortico-subcortical (secundaria a corticoterapia), sin otras alteraciones. Un registro de video-EEG mostró actividad DELTA intermitente de elevado voltaje en regiones anteriores (FIGURA 1).

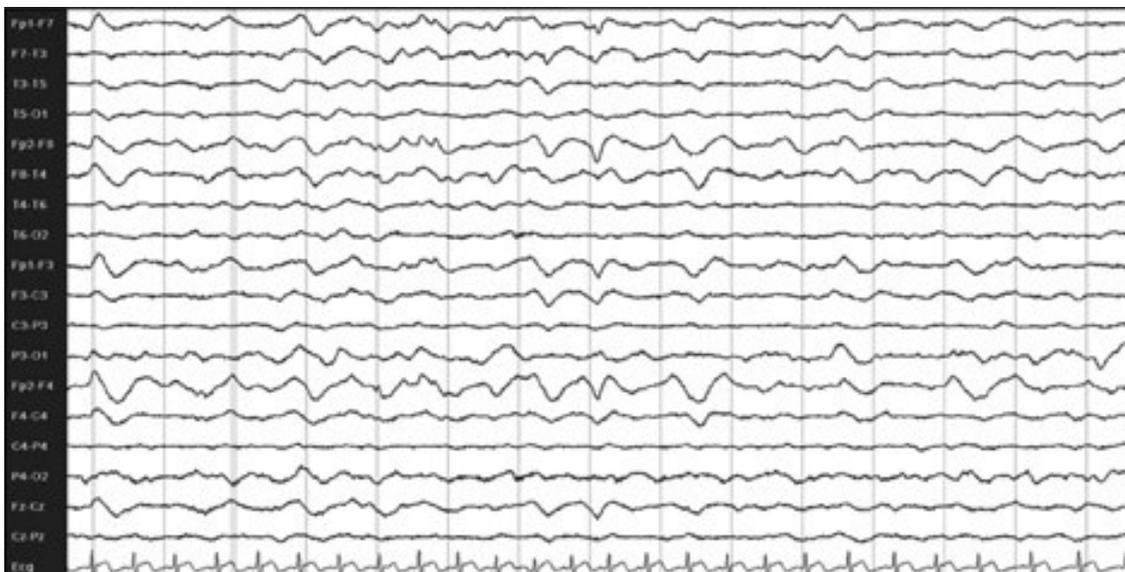


FIGURA 1. EEG día 55 de evolución: actividad DELTA intermitente de elevado voltaje en regiones anteriores.

Se realizó una nueva punción lumbar, con citoquímico normal, y se envió líquido cefalorraquídeo y suero para investigación de anticuerpos anti-NMDA a Barcelona (resultados aún no disponibles en el momento de esta publicación). No se realizó dosaje de bandas oligoclonales. Los resultados de laboratorio general, función tiroidea,

microbiología, perfil de autoinmunidad fueron negativos. No se encontró evidencia de tumor en el screening realizado para tal fin. Debido a la tórpida evolución clínica, y ante la sospecha diagnóstica de encefalitis autoinmune, se inició tratamiento, el día 57 de evolución, con metilprednisolona endovenosa a 30 mg/kg/día durante 5 días, con posterior pauta descendente, seguidos de gammaglobulina 2 g/kg en dos días, sin respuesta significativa, por lo que se inicia plasmaféresis (a los 75 días del inicio de los síntomas), realizando 6 sesiones en días alternos, con acceso venoso central, sin complicaciones en el procedimiento. A partir de la quinta sesión, la paciente comenzó a mostrar buena respuesta clínica, siendo la disminución de los movimientos anormales, y la mejoría en el tono, los primeros parámetros clínicos en mejorar. En los días posteriores a la finalización de la plasmaféresis, continuó la recuperación consecutiva de las funciones motoras, logrando la marcha autónoma, y luego la alimentación oral. Siendo el lenguaje oral la última función en recuperar. A los 4 meses del inicio de los síntomas y a los 20 días de finalizada la última plasmaféresis, el examen neurológico fue normal, con algunas alteraciones conductuales leves de tipo opositorista desafiante. El electroencefalograma de control mostró aisladas ondas agudas de bajo voltaje en región centro-temporal izquierda (FIGURA 2), por lo que se indicó mantener el tratamiento con levetiracetam.

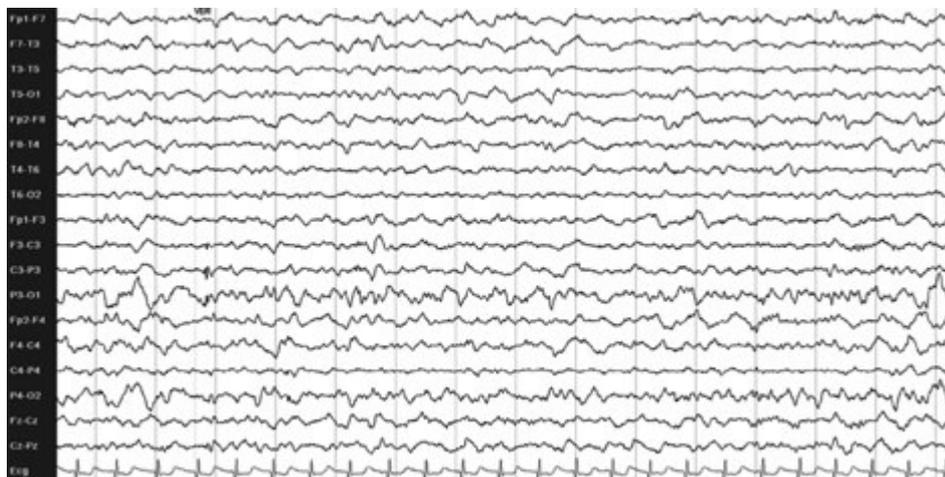


FIGURA 2. EEG día 110 de evolución: aisladas ondas agudas de bajo voltaje centro-temporales izquierdas.

DISCUSIÓN

La encefalitis autoinmune en la población infantojuvenil es una entidad clínica reportada de forma creciente en los últimos años. En 2007 Dalmau y colaboradores, describieron un tipo de encefalitis relacionada con anticuerpos antirreceptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), la encefalitis anti-NMDA. Afecta a adultos jóvenes, preferentemente mujeres, y niños. El 25-40% de los pacientes descritos son menores de 18 años. Previamente se planteaba esta entidad como una forma paraneoplásica exclusivamente, si bien hasta en un 63% de los casos no se documenta el tumor. Los anticuerpos anti-NMDA causan una disminución reversible de receptores de glutamato tipo NMDA. La etiopatogenia del trastorno es desconocida, pero parece estar mediada por una predisposición a la autoinmunidad en un contexto tumoral o tras el aumento de la actividad por una infección viral (coincide con el período prodrómico en el 48% casos). 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 en niños o alteraciones de conducta en adolescentes, 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. No aparecen signos específicos en la RM ni en el LCR. Los métodos complementarios de diagnóstico son poco específicos y, dada la presentación clínica inicial, se puede dificultar y retrasar el diagnóstico definitivo. Este dato resulta relevante, ya que, a pesar de la gravedad de la presentación clínica, es potencialmente reversible. Mientras que al inicio se puede encontrar actividad epileptiforme (aproximadamente en el 21% de casos) en el EEG, en etapas posteriores es característica una actividad delta o theta de gran amplitud. El diagnóstico requiere la existencia de anticuerpos circulantes en suero y/o líquido cefalorraquídeo. El tratamiento propuesto es con corticoides, inmunoglobulinas intravenosas o plasmaféresis; también se usan rituximab y ciclofosfamida. La media de tiempo estimada para la mejoría clínica es de seis semanas. Más del 75% de los pacientes tiene una recuperación sustancial que se produce típicamente en orden inverso al de la aparición de los síntomas, como sucedió en nuestra paciente, y se asocia con una disminución de los títulos de anticuerpos circulantes, principalmente en el LCR. La recaída se produce en el 25% de los casos, sobre todo si no se extirpó el tumor o se hizo tardíamente. Existen casos publicados de pacientes que responden rápidamente a plasmaféresis. Sin embargo, resulta difícil aún determinar el plan óptimo de tratamiento o el momento más apropiado para iniciar la plasmaféresis, con respecto a los otros tratamientos inmunosupresores. Debido al gran volumen de distribución de la IgG, se consideran necesarias entre cinco y seis sesiones de plasmaféresis, para reducir el título de anticuerpos. Deberían programarse cada 24 a 48 horas para permitir que se equilibren los anticuerpos entre los espacios intra y extravascular y entre el plasma y el LCR. Las principales complicaciones derivadas de la técnica fueron fundamentalmente eventos de hipotensión. Actualmente, existen posibilidades terapéuticas reales y el pronóstico, pese a la gravedad de la presentación inicial, puede ser favorable. **CONCLUSIONES:** El beneficio de la inmunoterapia en la encefalitis autoinmune es indiscutible, y la plasmaféresis podría tener un papel relevante. Aunque no existen ensayos que permitan determinar el algoritmo terapéutico óptimo en los casos no paraneoplásicos, parece lógico comenzar por las terapias menos agresivas: corticoides e inmunoglobulinas. Sin embargo, ante la falta de respuesta clínica favorable, las opciones siguientes serían plasmaféresis, rituximab o ciclofosfamida. Si se realiza en unidades de cuidados intensivos con experiencia en la técnica, la plasmaféresis podría ser más segura y tener menos efectos secundarios a largo plazo que otros tratamientos inmunosupresores de segunda línea. Son necesarios futuros estudios que aporten un mayor conocimiento sobre la utilidad y condiciones de uso de la plasmaféresis en la encefalitis autoinmune: momento óptimo de aplicación, volumen, frecuencia y duración de los recambios plasmáticos.

AGRADECIMIENTOS

Dra. Liliana Luján (Coordinadora Internado de Pediatría La Natividad – Reina Fabiola). Lic. María Macías (Psicóloga. Equipo de Salud Mental Clínica La Natividad). Médicos Coordinadores y Médicos Residentes del Internado de Pediatría de Clínica La Natividad. Equipo de Hemoterapia de la Clínica Universitaria Reina Fabiola.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Dalmau J, Lancaster E, Martínez-Hernández E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 63-74.
- Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1091-8.
- Florance 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.
- Irani SR, Bera K, Waters P, Zuliani L, Maxwell S, Zandi MS, et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain* 2010; 133: 1655-67.
- Armangue T, Petit-Pedrol M, Dalmau J. Autoimmune Encephalitis in Children. *J Child Neurol* 2012; 27 (11): 1460-9.
- Rosenfeld M, Dalmau J. Anti-NMDA-Receptor Encephalitis and Other Synaptic Autoimmune Disorders. *Curr Treat Options in Neurology* (2011) 13:324–332.
- Pham H, Daniel-Johnson J, Stotler B, Stephens H, Schwartz J. Therapeutic plasma exchange for the treatment of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Clin Apher* 2011; 26: 320-5.
- Núñez-Enamorado N, Camacho-Salas A, Belda-Hofheinz S, Cordero-Castro C, Simón-De las Heras R, Saíz-Díaz R, et al. Respuesta clínica rápida y espectacular a plasmaféresis en un caso pediátrico de encefalitis anti-NMDA. *Rev Neurol* 2012; 54: 420-4.
- McCoy B, Akiyama T, Widjaja E, Go C. Autoimmune Limbic Encephalitis as an Emerging Pediatric Condition: Case Report and Review of the Literature. *J Child Neurol* 2011; 26(2): 218-222.
- Casanova-Gracia N, Banzo-Arguis C, Sanz-Asín P, Zapata-Usabel M, Jordana-Vilanova N, Cortina-Lacambra MT. Encefalitis asociada a anticuerpos antirreceptor de NMDA: descripción de dos casos en población infantojuvenil. *Rev Neurol* 2012; 54: 475-8.