

Corea como manifestación inicial de Encefalitis Autoinmune Mediada por Anticuerpos Anti-NMDA, a propósito de un caso.

Pujol Bartumeu MM¹; Sosa R²

Resumen

Las encefalopatías autoinmunes constituyen un grupo de patologías infrecuentes, con sintomatología neurológica inespecífica y de creciente sospecha clínica. La encefalopatía contra receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) es la más frecuente. Se presenta el caso de un paciente masculino de 11 años, previamente sano que inicia con movimientos coreoatetósicos en hemicuerpo derecho. A las 96 hs agrega disartria, labilidad emocional y alteración en el ciclo del sueño-vigilia, por lo que se sospecha encefalitis autoinmune. Se confirmó el diagnóstico mediante anticuerpos en LCR positivos para anti-NMDA. Presentó buena respuesta al tratamiento con inmunoglobulina.

Palabras clave: Corea, Encefalitis autoinmune, Encefalitis Antirreceptor N-Metil-D-Aspartato, Corticoterapia, Inmunoglobulina.

Summary

The autoimmune encephalopathies are a group of infrequent pathologies, with nonspecific neurological symptoms and increasing clinical suspicion. Encephalopathy against N-methyl-D-aspartate receptors (NMDA) is the most frequent. We report a healthy 11 years-old male who presented choreoathetosis movements in right half body. 96 hours later he adds dysarthria, emotional lability and alteration in the sleep-wake cycle, then it was suspected autoimmune encephalitis. The diagnosis was confirmed by positive anti-NMDA antibodies in CSF. He had a good response to immunoglobulin treatment.

Key words: Korea, Autoimmune encephalitis, N-Methyl-D-Aspartate antireceptor encephalitis, Corticotherapy, Immunoglobulin

Introducción

Las encefalopatías autoinmunes son un grupo de patologías infrecuentes en pediatría. La encefalopatía contra receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) es la más frecuente.

falopatía contra receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) es la más frecuente.

El pródromo no se diferencia de una virosis. La clínica neurológica es dominante. Son frecuentes los trastornos discinéticos (orofaciales, de tronco y de miembros), cognitivos y del ritmo sueño-vigilia. También se reportan cambios en el comportamiento y/o personalidad, convulsiones y disautonomías^{1,2,3}.

En algunos casos, suelen confundirse con cuadros psiquiátricos, por lo que son medicados erróneamente.

El diagnóstico confirmatorio se realiza mediante detección de anticuerpos anti-receptor contra la subunidad NR1 del receptor NMDA en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR)¹. El título de anticuerpos en el LCR puede correlacionarse estrechamente con la evolución clínica¹. Presentan signos inespecíficos en LCR, electroencefalograma (EEG) y resonancia nuclear magnética (RNM), que orientan al diagnóstico.

El tratamiento de primera línea está constituido por corticoterapia, gammaglobulina o plasmaféresis. Es importante descartar previamente patología neoplásica.

Presentan pronóstico favorable en la mayoría de los casos, revirtiendo la clínica en un tiempo medio de 6 semanas.

Presentamos el caso de un paciente con cuadro clínico compatible con encefalitis autoinmune que dentro de los diagnósticos diferenciales iniciales se sospechó hemicorea de Sydenham.

Caso Clínico

Niño de 11 años previamente sano, sin antecedentes de infección viral, comenzó 48 horas previas a la consulta con movimientos coreoatetósicos, facio-braquio-cruales en hemicuerpo derecho sin pérdida de conciencia. Primeramente fue interpretado como crisis convulsiva focal por lo que se

¹ Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, residente de pediatría, tercer año.

² Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, jefe de sala de internación "CEM 2".

Dirección Postal. María Mercedes Pujol. Residencia de Pediatría Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Montes de Oca 40 (1270) CABA. E-mail: mech.pujol@hotmail.com.ar

Trabajo recibido el 3 agosto 2020 y aprobado el 11 diciembre 2020

realizó EEG sin hallazgos de relevancia, se medicó con carbamazepina sin evidenciar mejoría. Cultivo de gérmenes comunes y PCR en LCR para Adenovirus, Influenza, Herpesvirus y Enterovirus negativos. Citoquímico de LCR: 7 elementos/mm³, proteínas 0,28 mg/dl, lactato 1,6 mmol/l. Junto al servicio de Reumatología, se sospechó hemicorea de Sydenham. Por ecocardiograma y Anti-estreptolisina (ASTO) dentro de parámetros normales se descarta dicho diagnóstico. Se realiza tomografía axial computada (TAC) y angio-resonancia de cerebro sin hallazgos patológicos, descartando origen vascular. Durante el período de hospitalización, el sujeto presentó una crisis parcial compleja, por lo cual se descendió progresivamente carbamazepina y se agregó clobazam al esquema anti-epiléptico. A las 96 hs agrega disartria, labilidad emocional, alteración en el ciclo del sueño-vigilia y un único episodio de desinhibición sexual por lo que se sospechó encefalitis autoinmune. Inició tratamiento con metilprednisolona 1 gr/día por 5 días, sin respuesta, previa toma de muestra de suero y LCR para búsqueda de anticuerpos. Posteriormente recibió gammaglobulina 2 gr/kg/dosis con franca mejoría. Se confirmó el diagnóstico mediante anticuerpos en LCR positivos para anti-NMDA mediante inmunohistoquímica.

Es seguido ambulatoriamente por el servicio de neurología con controles anuales, presenta trastorno del aprendizaje, memoria y distimia.

Discusión

El caso de nuestro paciente demuestra la dificultad que plantea realizar el oportuno diagnóstico de estas patologías. Representan el 1 o 2 % de las encefalopatías de origen desconocido. El 40% de las encefalitis autoinmunes se producen en pacientes pediátricos¹. La encefalopatía contra receptores NMDA, descrita por primera vez en 2005¹, es la más frecuente.

Es importante descartar el origen infeccioso por su frecuencia. Nuestro paciente no presentó rescate de germen en LCR.

Durante muchos años se consideraron estas encefalopatías como manifestaciones paraneoplásicas de teratoma de ovario y mediastino, cáncer de pulmón de células pequeñas, mama, células germinales de testículos, linfoma Hodgkin, o neuroblastoma^{1, 3}. Actualmente se conoce que no es excluyente dicha asociación, en especial en pediatría³. En nuestro sujeto se descartó el origen neoplásico.

Si bien nuestro paciente era varón, es más frecuente en mujeres¹. En cuanto a la presentación clínica, nuestro paciente era un niño sano que comenzó con movimientos atípicos. Según la bibliografía,

debe sospecharse en pacientes previamente sanos con clínica psiquiátrica o neurológica^{1, 3}. Las encefalopatías por NMDA se manifiestan característicamente con corea, distonía, mioclónica, ataxia, parkinsonismo, convulsiones, y discinesias⁴. Además, se han reportado alteraciones en la memoria, conducta y cognición; trastornos del lenguaje y sueño; y disautonomías^{1, 2}. La presentación con síntomas psiquiátricos es más frecuente en adolescentes y adultos, mientras que la presentación con movimientos anormales y/o convulsiones es más frecuente en niños pequeños⁴. Destacamos una serie de casos de 20 pacientes realizada por Armangue T, et al⁵, en la cual se compara la presentación clínica en niños y adolescentes [ver tabla 1]. Durante la internación, nuestro paciente agregó disartria, labilidad emocional y alteración en el ciclo del sueño-vigilia. Presentó, además, un único episodio de desinhibición sexual.

Como describimos en la introducción, suelen confundirse con cuadros psiquiátricos, por lo que son medicados erróneamente. La Corea de Sydenham suele ser confundida con encefalitis por NMDA, principalmente al inicio del cuadro ya que ambos trastornos presentan un inicio subagudo y alteraciones neuropsiquiátricas y conductuales⁴.

Suelen requerir tratamiento sintomático con anti-convulsivantes, inductores del sueño, antipsicóticos, entre otros². El uso de medicación sintomática no implica severidad². La literatura reporta que algunos pacientes han requerido cuidados intensivos por afección del centro respiratorio o arritmias¹.

Es importante tener en cuenta signos inespecíficos que orienten el diagnóstico, como LCR con pleocitosis linfocítica, proteinorraquia y bandas oligoclonales. El 50% presenta alteraciones en RMN como hiperintensidad en FLAIR o en secuencias T2 en corteza cerebral, cerebelosa o lóbulo temporal medial. También han sido reportadas en cuerpo calloso y en tronco cerebral. Se observó, con menor frecuencia, un aumento transitorio del contraste en corteza cerebral, cerebelo, ganglios de la base y meninges. El EEG presenta actividad generalizada lenta, desorganizada con o sin descargas ictales^{1, 3}. Nuestro paciente no presentó dichos hallazgos, el citoquímico de LCR, EEG y angioresonancia fueron normales.

Las recomendaciones para aplicar el tratamiento están basadas en series de casos¹. El tratamiento específico incluye primeramente descartar origen tumoral y realizar el tratamiento correspondiente. El manejo de primera línea es con corticoides, gammaglobulinas o plasmaféresis². Nuestro paciente no respondió a la corticoterapia, presentando mejoría clínica luego de infusión de gammaglobulina.

Tabla 1. Descripción de pacientes con encefalitis mediada por anticuerpos Anti-NMDA.

Rango etario	8 m - 12 a	12-18 a	Total
Número de pacientes	9 (100%)	11 (100%)	20 (100%)
Sexo femenino	3 (33%)	11 (100%)	14 (70%)
Edad media	3 a	15 a	13 a
Asociación neoplásica	0	2 (18%)	2 (20%)
Pródromo	6 (67%)	5 (45%)	11 (55%)
Síntomas psiquiátricos	3 (33%)	5 (45%)	8 (40%)
Síntomas neurológicos	6 (67%)	6 (55%)	12 (60%)
Alteraciones EEG	8 (89%)	10 (90%)	18 (90%)
Alteraciones RMN	5 (55%)	4 (36%)	9 (45%)
LCR con pleocitosis	4 (44%)	10 (91%)	14 (70%)
Corticoterapia	9 (100%)	11 (100%)	20 (100%)
Gammaglobulina	6 (67%)	9 (82%)	15 (75%)
Plasmaféresis	1 (11%)	0	1 (5%)
Rituximab	2 (22%)	3 (27%)	5 (25%)
Retraso diagnóstico mayor a 1 m	3 (33%)	4 (36%)	7 (35%)
Retraso diagnóstico mayor a 2 m	0	2 (18%)	2 (10%)
Recuperación total	5 (55%)	7 (63%)	12 (60%)
Discapacidad moderada	3 (33%)	2 (18%)	5 (25%)
Discapacidad severa	1 (11%)	1 (9%)	2 (10%)
Muerte	0	1 (9%)	1 (5%)

En algunos centros se utiliza combinación de estos tratamientos como primera línea, siendo corticoterapia y gammaglobulina la asociación más frecuente⁶. Entre un 30-40% falla y requieren segunda línea de tratamiento³, como ciclofosfamida, rituximab, metotrexato, micofenolato de mofetilo y azatioprina. Sin embargo, existe un pequeño porcentaje de pacientes que son refractarios a dichos tratamientos⁷. La recuperación espontánea tam-

bién se ha descrito¹. El tratamiento precoz reduce los títulos de anticuerpos, mejora el pronóstico y disminuye recaídas¹. Se confirmó el diagnóstico de nuestro paciente mediante anticuerpos en LCR positivos para anti-NMDA mediante inmunohistoquímica.

A pesar de los síntomas graves, la mayoría de los pacientes responden favorablemente¹. La clínica suele revertir en un tiempo medio de 6 semanas.

La recuperación de los síntomas suele ser en orden inverso al orden de aparición¹. Nuestro paciente presentó franca mejoría clínica. Al alta continuó con control por neurología y psicología por persistir con labilidad emocional. Durante un tiempo los pacientes necesitan un enfoque multidisciplinario, incluyendo rehabilitación física, y tratamiento psiquiátrico¹.

Es importante remarcar que en este caso hubo una demora en la sospecha clínica por descartar causas más frecuentes de encefalopatía. Es frecuente la persistencia de anticuerpos en LCR o sangre en pacientes recuperados, sugiriendo una

potencial una recaída³. El 20 o 25% de los pacientes recaen. Debido a esto, en los pacientes que responden adecuadamente se sugiere continuar con la inmunosupresión por un año¹. En aquellos pacientes con recaída, cuya patología de origen fue oncológica, se debe sospechar la presencia de tumores recurrentes¹.

Conclusión

La encefalitis autoinmune plantea un gran abanico de diagnósticos diferenciales. Es importante sospechar esta patología ya que presenta buen pronóstico con el tratamiento adecuado.

Bibliografía

1. Santiesteban-Velázquez NJ, Merayo-Llanes RY. Encefalitis sinápticas autoinmunes. *Rev Mex Neurol*. 2011; 12(4): 204-209.
2. Shekeeb M, Jones D, Hong M, et al. Symptomatic treatment of children with anti NMDAR encephalitis. *Dev Med Child Neurol*. 2016; 58: 376–384. DOI: 10.1111/dmcn.12882.
3. Armangue T, Petit-Pedrol M, Dalmau J. Autoimmune Encephalitis in Children. *J Child Neurol*. 2012 Nov; 27(11): 1460–1469. DOI: 10.1177/0883073812448838.
4. Balint B, Vincent A, Meinck HM et al. Movement disorders with neuronal antibodies: syndromic approach, genetic parallels and pathophysiology. *Brain*. 2018;141(1):13- 36. doi:10.1093/brain/awx189
5. Armangue T, Titulaer MJ, Málaga I, et al. Pediatric Anti-NMDAR encephalitis-Clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. *J Pediatr*. 2013 Apr; 162(4): 850–856.e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.10.011.
6. 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. doi:10.1016/S1474-4422(12)70310-1
7. Tatencloux S, Chretien P, Rogemond V, et al. Intrathecal treatment of anti-N-Methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children. *Dev Med Child Neurol*. 2015, 57: 95.DOI: 10.1111/dmcn.12545.
8. Iro MA, Sadarangani M, Absoud M, et al. Immunoglobulin in the Treatment of Encephalitis (IgNiTE): protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open* 2016;6:e012356. DOI:10.1136/bmjopen-2016-012356.