

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO
CIRUJANO**

“Encefalitis autoinmune en paciente pediátrico: Reporte de caso”

Área de investigación:

Cáncer y enfermedades no transmisibles

Autor:

Br. Gonzalez Rafael, Eberth Hernando

Jurado Evaluador

Presidente: Salcedo Espejo, Elena

Secretario: Ruiz Mendez, Angel

Vocal: Revoredo Llanos, Silvia

Asesor:

Herrera Gutierrez, Luis Antonio

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8828-0120>

Trujillo- Perú

2021

Fecha de sustentación: 2021/02/23

Encefalitis autoinmune en paciente pediátrico: Reporte de Caso

Autoimmune encephalitis in a pediatric patient: Case Report

Luis Herrera G.1

Deisy Diaz T. 2

Eberth Gonzalez R.1

1 Universidad Privada Antenor Orrego

2 Hospital de Alta Complejidad "Virgen de la Puerta", Trujillo, Perú.

Contacto: Eberth Hernando Gonzalez Rafael, +51 978066184,

eberthgonzalez996@gmail.com

Resumen:

Introducción: La Encefalitis Autoinmune (EA) que es un grupo de patologías, son causadas por factores inmunológicos, tienden a tener un cuadro de presentación variable. En la edad pediátrica, la EA Anti Receptores N- metil D- aspartato (RNMDA) es por mucho la más frecuente. Los exámenes de laboratorio e imágenes suelen ser inespecíficos. El tratamiento consiste en inmunosupresores, inmunoglobulina humana, plasmaferesis o una combinación de estas.

Presentación del caso: Un caso de Encefalitis Autoinmune sin asociación a neoplasia en un paciente pediátrico, patología poco común, atendida en el servicio de Pediatría del Hospital de Alta complejidad "Virgen de la Puerta". Realizaremos la descripción del caso de un paciente que durante su ingreso presenta cuadro clínico de cefalea, fiebre asociado a convulsión.

Conclusiones: La EA es una patología infrecuente, con diversidad de presentación en el cuadro clínico. Esto conlleva al retraso en su diagnóstico e inicio de tratamiento, que empeoran el pronóstico y provocan mayor morbimortalidad.

Summary

Introduccion : Autoimmune encephalitis (AE), which is a group of pathologies, are caused by immunological factors, tend to have a variable presentation picture. In pediatric age, AE anti N- methyl D- aspartate receptor (NMDAR) is by far the most frequent. Laboratory and imaging tests are often nonspecific. Treatment consists of immunosuppressants, human immunoglobulin, plasmapheresis, or a combination of these.

Presentation of de case: A case of Autoimmune Encephalitis without association to neoplasia in a pediatric patient, a rare pathology, treated in the Pediatric service of the High Complexity Hospital "Virgen de la Puerta". We will describe the case of a patient who presented a clinical picture of headache, fever associated with seizure during his admission.

Conclusions: AE is an infrequent pathology, with a diversity of presentation in the clinical picture. This leads to a delay in its diagnosis and initiation of treatment, which worsens the prognosis and causes greater morbidity and mortality.

Palabras Clave: Encefalitis, Enfermedades Autoinmunes, Corticoesteroides, Pediatría

Keywords: Encephalitis, Autoimmune Diseases, corticosteroids, Pediatrics.

INTRODUCCION

La encefalitis es un proceso inflamatorio del encéfalo que se asocia a disfunción neurológica. Las causas se pueden dividir en infecciosas, post infecciosas, paraneoplásicas y autoinmunes. La encefalitis autoinmune (EA) abarca un grupo de trastornos con diferentes fisiopatologías. Fue descrita por primera vez en el año 2007, por Dalmau y colaboradores(1). Es considerada una de las causas más comunes de encefalitis no infecciosas, aunque subdiagnosticada(2).

En la edad pediátrica, la encefalitis anti RNMDA (receptores N- metil D- aspartato), es la más común (2). La presentación clínica es variada, pero suele tener una evolución subaguda con un síndrome de múltiples etapas (3). Se debe sospechar en un paciente joven con sintomatología psiquiátrica, movimientos anormales o crisis convulsivas. Las pruebas diagnósticas son inespecíficas y muchas veces no muestran anomalías (4). El tratamiento está basado en la inmunosupresión (5). El inicio precoz del tratamiento tiene relación con mejores resultados en el pronóstico del paciente. En este artículo se describe la presentación de una paciente de 9 años con cuadro clínico compatible, no asociado a neoplasia, que mejoro con tratamiento inmunosupresor.

Caso Clínico:

Mujer de 9 años, vive con sus padres, sin antecedentes de patología orgánica, psiquiátrica o de abuso de tóxicos, con vacunación completa y un desarrollo psicomotor adecuado para la edad, que fue ingresada al nosocomio por cefalea, fiebre, convulsión y disminución del estado de conciencia (Escala de Glasgow al ingreso de 10 puntos) con historia referida de cefalea tipo pulsátil en la región temporo-occipital izquierda, recurrente, que cedía espontáneamente, de 1 semana de evolución, se agregó fiebre y crisis convulsivas tónico clónico generalizada con trastorno progresivo de la conciencia, motivo por el cual es llevado a urgencias de pediatría. Al ingreso presentaba una presión arterial de 110/60 mmHg, frecuencia cardiaca de 80 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 20 respiraciones por minuto, temperatura axilar de 37.5 °C, saturación de oxígeno de 98% (FiO2 24%), peso de 49 kilogramos. Al examen físico: decúbito dorsal obligado, estuporosa, facies simétrica, cuadruplejía flácida, reflejos osteotendinosos abolidos, babinski bilateral, percepción de estímulos

nociceptivos, rigidez de nuca, signo de kerning presente, pupilas isocóricas, reflejo corneal conservado, reflejo fotomotor presente, otros pares craneales no evaluados.

La analítica de ingreso: hemograma mostro 17, 590 leucocitos/ 10^3 con 3% de abastoados, 84 % segmentados y 10 % de linfocitos, procalcitonina en 0.06 ng/ml, pruebas de función renal, hepática, coagulación normales. La punción lumbar mostro un líquido ligeramente turbio, 632 leucocitos/ mm^3 (4% polimorfonucleares, 96% monocitos), proteínas totales 27.6 mg/dL, glucosa 45 mg/dL, no se observaron bacterias en la coloración gram ni bacilos ácido alcohol resistente (BAAR) en coloración Ziehl Neelsen. Imágenes: Tomografía cerebral no se encontró alteraciones. En urgencias continuó presentando episodios convulsivos, por lo que fue ingresada a hospitalización de pediatría con el diagnóstico de meningoencefalitis infecciosa, iniciándole tratamiento empírico para meningitis infecciosa probable, con ceftriaxona (80 mg/kg/ día) y Aciclovir (15 mg/kg/dosis).

A los 3 días de ingreso, en hospitalización, fue evaluada por el departamento de infectología, que al no evidenciar mejoría clínica, sugiere ampliar cobertura antibiótica con Vancomicina (15 mg/kg/dosis) y ampliar estudio con Adenosin desaminasa (ADA) y panel FILMARRAY de LCR con nueva punción lumbar, las cuales fueron negativos.

Se le solicitó resonancia magnética cerebral con contraste, con la cual fue evaluada por neurología, en la que en la secuencia T2 y FLAIR se halló hiperintensidad y restricción de difusión a nivel temporal cortical lateral insular, frontal superior, parietal y occipital cortical, bilateral, por lo que se planteó el diagnóstico de encefalitis autoinmune probable. Se le realizó tomografía de tórax, abdomen y pelvis para descartar neoplasia asociada, no encontrándose nada llamativo. Se le realizó los marcadores tumorales de: Alfa fetoproteína, antígeno carcinoembrionario, CA 19.9 y CA 125, con resultados dentro de valores normales.

Durante la segunda semana de hospitalización no se evidenció mejoría clínica, por lo que se decide iniciar tratamiento inmunosupresor por alta sospecha de Encefalitis Autoinmune. Por recomendación de neurología se inició con

inmunoglobulina humana 5% 19 gramos al día (0.4mg/kg/día), por 5 días, se retrasó el inicio de los pulsos con metilprednisolona por presentar marcadores inflamatorios elevados (PCR: 77mg/L) y sospecha de infección foco faríngeo, el cual posteriormente fue descartado y se inició metilprednisolona a 1 gramo al día (20mg/kg/día) por 5 días. Se decide agregar conjuntamente a la metilprednisolona una nueva pauta de inmunoglobulina humana 5% a misma dosis por recomendación de neurología.

En la tercera semana, la paciente presentó movimientos involuntarios y distonias en miembro superior izquierdo y cara, que fueron catalogadas como convulsiones parciales y se decide iniciar tratamiento con carbamazepina y biperideno, con las que hubo mejoría parcial de estas, por lo que se tuvo que agregar levetiracetam.

En la cuarta semana se evidenció mejoría clínica, la paciente empieza a emitir monosílabas, aumenta la conexión con su medio, obedece órdenes simples, además empieza a tolerar dieta líquida, en el examen físico se evidencia despierta, facies simétrica, plejía crural izquierda (0/5), paresia braquial izquierda espástica (3/5), reflejos osteotendinosos presentes, no déficit sensitivo, labilidad emocional. Fue evaluada por neurología que evidencia mejoría clínica y recomendó nueva pauta de metilprednisolona 1 gramo al día por 5 días.

Durante la quinta semana, la paciente se mostraba más conectada con su medio y reactiva. En los exámenes de laboratorio, hemograma (6660 leucocitos con 66% segmentados, 2% eosinófilos, 0% basófilos, 4% monocitos, 28% linfocitos), pruebas de función renal, hepática dentro de valores normales, PCR en 8.5 mg/l. Ante la mejoría clínica de la paciente con el tratamiento establecido y ante la historia de la enfermedad, se determina el diagnóstico final de Encefalitis autoinmune por criterios clínicos.

Discusión:

La encefalitis autoinmune es un grupo de enfermedades inflamatorias del cerebro que involucran diferente tipo de fisiopatología. No tienden a presentarse clínicamente con un síndrome definido, ya que varían de acuerdo al anticuerpo, pero suelen tener una evolución subaguda (2). En cuanto a la epidemiología, se presenta en aproximadamente 5-8/100000 personas por año y casi en la mitad

de estas no se establece el tipo(3,6). Su incidencia ha ido en aumento en las últimas décadas, esto debido al reciente descubrimiento de autoanticuerpos neuronales, por lo que según algunos estudios pueden llegar a ser casi el 20% de todos los casos de encefalitis (5,7,8). Puede afectar a cualquier edad, pero es más frecuente en el sexo femenino y en personas jóvenes. Algunos casos se presentan asociado a tumores (frecuentemente teratomas), los cuales se dan en aproximadamente 1/3 de las pacientes en edad reproductiva; otras asociaciones menos frecuentes son las neoplasias pulmonares, timomas y linfomas (3). Tienen mayor prevalencia e incidencia entre afroamericanos y caucásicos (8). En este caso la paciente es una paciente del sexo femenino joven, no asociado a neoplasia.

Las encefalitis autoinmunes son causadas por factores inmunológicos los cuales pueden ser anticuerpos o mediado por inmunidad celular. Según esto, se pueden dividir en la producida contra antígenos intracitoplasmáticos en la cual el daño es producido por la inmunidad celular y tienen una fuerte asociación a tumores, algunos ejemplos de estas son: anti Hu y anti Ri ; y la contra antígenos de superficie celular, en la cual los anticuerpos se unen a epitopes extracelulares de células neuronales, esta respuesta inmune probablemente fue desencadenada en un principio por la liberación de antígenos de neuronas destruidas por infección por virus, tumores u otros mecanismos. Estos efectos patogénicos se evidencian en cultivos neuronales en donde pueden bloquear la función del receptor, reticular e internalizar los receptores o interferir con las interacciones proteína-proteína. En biopsias de cerebro se puede observar células plasmáticas y depósitos de inmunoglobulinas. Ejemplo de estas tenemos: anti RNMDA y anti LGI1 (6,9).

En la edad pediátrica, la encefalitis anti RNMDA (receptores N- metil D- aspartato), es por mucho la más común(2). Las características clínicas son diversas, sin embargo la presentación más frecuente es la de un episodio subagudo (< 3 meses de evolución), en la que los datos tempranos son síntomas prodrómicos como fiebre, cefalea, diarrea, infección de vías respiratorias altas que pueden pasar desapercibidos. Esto es seguido en días o semanas por alteraciones en conducta (confusión, desorientación, deficiencia en la memoria, desorden del sueño, labilidad emocional), síntomas psiquiátricos

(comportamientos paranoides, alucinaciones, ilusiones), lenguaje (compromiso del entendimiento, mutismo, ecolalia). Por último los datos tardíos son convulsiones (general, focalizada, estatus epilépticos), movimientos anormales (ataxia, disquinesia, rigidez, distonía), síntomas autonómicos (desregulación de temperatura, inestabilidad de presión arterial, arritmias). En niños menores de 12 años predominan comportamiento anormal, convulsiones y movimientos anormales, mientras que los síntomas autonómicos son más raros que en jóvenes y adultos. En casi el 90% de los casos se presentan al menos 3 de los grupos de síntomas mencionados(2,3).

El análisis de LCR es inespecífico y suele ser anormal en la mayor parte de pacientes, en los cuales es usual encontrar aumento en el recuento de células blancas y proteínas(10). En el LCR de la paciente se evidenció pleocitosis con predominio de monocitos.

La resonancia magnética puede ser normal en casi el 50% de los casos, pero cuando hay anormalidades la secuencia T2-FLAIR puede demostrar lesiones hiperintensas con realce cortical leve transitorio sin difusión restringida o hemorragia, que pueden comprometer varias áreas del cerebro. Cuando la RM no muestra anormalidades y se tiene alta sospecha de EA, se puede optar por la realización de tomografía por emisión de positrones de fluorodeoxiglucosa, en la que el hipermetabolismo mesiotemporal puede apoyar al diagnóstico (11,12). En el caso de la paciente la RM cerebral evidenció hiperintensidad en las regiones temporal, frontal superior, parietal y occipital, lo cual aumentó la sospecha del diagnóstico de EA.

El electroencefalograma(EEG) es anormal en casi el 90% de los pacientes, aunque los hallazgos no son específicos: patrones de estatus epilépticos no convulsivos, descargas epileptiformes lateralizadas periódicas o desaceleraciones inespecíficas(4).

Los criterios diagnósticos establecidos para diagnóstico de encefalitis autoinmune posible son: 1. Inicio subagudo (progresión en menos de 3 meses) 2. Por lo menos uno de los posteriores: nuevos descubrimientos focales en el SNC, crisis epilépticas no justificadas por antecedente de epilepsia, pleocitosis del LCR > 5 células por mm³, RM de cerebro que sea sugestivo de encefalitis (hiperintensidad en T2 o flair de lóbulo temporal medial, compromiso multifocal de sustancia gris, blanca o ambas compatible con desmielinización o

inflamación. 3. Exclusión de causas alternativas(13). La paciente cumplía con estos criterios establecidos.

La confirmación diagnóstica se realiza mediante la búsqueda de anticuerpo anti neuronales específicos, los cuales se recomienda dosar en LCR y plasma, ya que la medición solo en plasma se asocia a falsos positivos y falsos negativos e incluso pueden ser positivos en el 4-7% de la población en general. La ventaja de su identificación es que dan certeza diagnóstica, pero solo en el contexto de un cuadro clínico compatible(9).

El tratamiento ante la sospecha de encefalitis autoinmune es comúnmente dado empíricamente antes de confirmar el diagnóstico. La primera línea de tratamiento consiste en la administración de corticoides intravenosos, inmunoglobulina humana, plasmaferesis o la combinación de estas, se espera una respuesta a estas dentro de la 4 semanas siguientes al tratamiento. En los casos que no mejoran a pesar del tratamiento, se puede optar por anticuerpos monoclonales como el rituximab o inmunosupresores como ciclofosfamida (5) La paciente fue tratada con pulsos de metilprednisolona e inmunoglobulina humana evidenciando su mejoría. En un estudio de pronóstico del tratamiento, se evidencio la recuperación del aproximadamente el 50% de los pacientes que recibieron la primera línea, y ante la no mejoría se puede optar por la segunda línea, que conlleva a mejores resultados que el placebo. Los predictores de buen resultado fueron inicio temprano del tratamiento y la no admisión a la unidad de cuidados intensivos, y estos también fueron válidos para pacientes pediátricos (14).

Entre los diagnósticos diferenciales podemos considerar la encefalitis post infecciosa, actualmente conocida como Encefalomiелitis Aguda Diseminada (ADEM), la que está asociada con el antecedente de infección o vacunación pasada (4-21 días aproximadamente) antes del inicio de los síntomas, frecuentemente con infecciones virales como sarampión, varicela, rubeola y algunas vacunas como rabia o sarampión entre las más frecuentes. Tiene un inicio agudo con síntomas iniciales de fiebre, cefalea, meningismo, seguido en horas a días por el desarrollo abrupto y máximo de los signos y síntomas neurológicos entre los cuales presentan: alteración del estado mental, signos meníngeos, signos focales, convulsiones, perdida visual (por afectación, en algunos casos ,del nervio óptico). El tratamiento de esta patología al ser causada

por una desregulación del sistema inmunológico desencadenada por un agente infeccioso u otro agente ambiental, en un huésped susceptible, se basa en inmunosupresores y/o inmunomoduladores. Aunque no hay muchos estudios que los avalen, los más recomendados son corticoesteroides, inmunoglobulina humana, plasmaferesis (15,16). Otro diagnóstico diferencial es la encefalitis viral, en la que el principal agente es el virus del herpes simple, la que posee una alta morbimortalidad, tiene una presentación de inicio rápido, con síntomas focales y alteración de conciencia, se confirma con la identificación del virus en LCR por reacción de cadena polimerasa, la cual posee elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico (94% y 98% respectivamente). También se debe tener en cuenta los trastornos psicóticos (esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión) cuando predomine las manifestaciones psiquiátricas, en estos no se debería encontrar signos focales (17).

Este escrito tiene como propósito informar un caso de EA, una patología que es infrecuente, que tiene múltiples presentaciones y siempre hay que tenerla como sospecha en el diagnóstico diferencial de un paciente joven con síntomas psiquiátricos y neurológicos, ya que un retraso en su diagnóstico y tratamiento conlleva a mayor morbimortalidad. Por eso la importancia de realizar un diagnóstico temprano basado en datos clínicos y exámenes auxiliares estándares para el inicio temprano del tratamiento y evitar la evolución a fases tardías que se asocian a mayores complicaciones y ponen en riesgo la vida del paciente.

Responsabilidades Éticas:

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

En el presente artículo no se muestran datos que revelen la identidad del paciente.

Conflicto de intereses:

Los autores niegan un conflicto de intereses.

Autoría:

Todos los autores hemos contribuido en el proyecto, gestación, revisión crítica del contenido y aprobación del artículo.

BIBLIOGRAFIA

1. 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.* diciembre de 2008;7(12):1091-8.
2. Armangue T, Petit-Pedrol M, Dalmau J. Autoimmune Encephalitis in Children. *J Child Neurol.* noviembre de 2012;27(11):1460-9.
3. García-Beristáin JC, Barragán- Pérez E, Choperena-Rodríguez R, Reyes-Cruz G. Encefalitis autoinmune en pediatría. *Acta Pediatr Mex.* 30 de junio de 2017;38(4):274.
4. Lee SK, Lee S-T. The Laboratory Diagnosis of Autoimmune Encephalitis. 2016;8.
5. Dutra LA, Abrantes F, Toso FF, Pedroso JL, Barsottini OGP, Hoftberger R. Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment. *Arq Neuro-Psiquiatr.* enero de 2018;76(1):41-9.
6. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *New England Journal of Medicine [Internet].* 28 de febrero de 2018 [citado 17 de junio de 2020]; Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra1708712>
7. Shubhakaran K. Autoimmune encephalitis: Cost perspective. 17 de junio de 2020 [citado 17 de junio de 2020]; Disponible en: <https://n.neurology.org/content/autoimmune-encephalitis-cost-perspective>
8. Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, McKeon A, Lopez-Chiriboga AS, Lennon VA, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis: Autoimmune Encephalitis. *Ann Neurol.* enero de 2018;83(1):166-77.
9. Collao-Parra JP, Romero-Urra C, Delgado-Derío C, Collao-Parra JP, Romero-Urra C, Delgado-Derío C. Encefalitis autoinmunes: criterios diagnósticos y pautas terapéuticas. *Revista médica de Chile.* marzo de 2018;146(3):351-61.
10. Wang R, Guan H-Z, Ren H-T, Wang W, Hong Z, Zhou D. CSF findings in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor-encephalitis. *Seizure.* julio de 2015;29:137-42.
11. Kelley BP, Patel SC, Marin HL, Corrigan JJ, Mitsias PD, Griffith B. Autoimmune Encephalitis: Pathophysiology and Imaging Review of an Overlooked Diagnosis. *American Journal of Neuroradiology.* 1 de junio de 2017;38(6):1070-8.
12. Baumgartner A, Rauer S, Mader I, Meyer PT. Cerebral FDG-PET and MRI findings in autoimmune limbic encephalitis: correlation with autoantibody types. *J Neurol.* 1 de noviembre de 2013;260(11):2744-53.

13. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet Neurology*. abril de 2016;15(4):391-404.
14. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. febrero de 2013;12(2):157-65.
15. Greenlee JE. Encephalitis and postinfectious encephalitis. *Continuum (Minneapolis)*. diciembre de 2012;18(6 Infectious Disease):1271-89.
16. Sonnevile R, Klein I, de Broucker T, Wolff M. Post-infectious encephalitis in adults: diagnosis and management. *J Infect*. mayo de 2009;58(5):321-8.
17. González-Valcárcel J, Rosenfeld MR, Dalmau J. Diagnóstico diferencial en la encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA. *Neurología*. septiembre de 2010;25(7):409-13.