

Encefalitis autoinmune en pediatría: Estudio longitudinal de quince años en el HNERM, Lima - Perú 2009-2024

Autoimmune encephalitis in pediatrics: Fifteen-year longitudinal study at HNERM, Lima - Peru 2009-2024

Rubén L. Caparó-Oblitas^{1a} 

¹ Servicio de Pediatría de Especialidades Clínicas, Departamento de Pediatría. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud, Lima, Perú.

^a Neurólogo Pediatra.

Recibido: 19 de octubre 2024

Aprobado: 31 de diciembre 2024

Contribución de los autores

RCO: Conceptualización, metodología, recolección/obtención de datos, contribución estadística, análisis e interpretación de datos, redacción del borrador original, redacción-revisión y edición, aprobación de su versión final.

Conflictos de interés

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Fuentes de financiamiento

Autofinanciado.

Citar como

Caparó-Oblitas RL. Encefalitis autoinmune en pediatría: Estudio longitudinal de quince años en el HNERM, Lima - Perú 2009-2024. Rev Med Rebagliati. 2024;4(4):127-34. doi: 10.70106/rmr.v24i4.47

RESUMEN

Objetivo: Describir el espectro clínico – laboratorio, neurofisiológico y de neuroimágenes de pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de encefalitis autoinmune (EAI), los inmunofenotipos encontrados, de acuerdo con las características clínico-inmunológicas encontradas, así como la evolución y pronóstico luego de la intervención con la administración del tratamiento inmunomodulador estándar. **Materiales y métodos:** El presente, es un estudio longitudinal, descriptivo, y observacional, realizado en el Servicio de Pediatría de Especialidades Clínicas (SPEC), del HNERM, de Lima – Perú, en el periodo de 2009-2024. Se realizó, la identificación de los casos, el seguimiento, tanto de la sintomatología prodrómica, del curso del cuadro clínico, laboratorio, imagenológico y neurofisiológico, y así como la confirmación mediante estudios de anticuerpos anti neuronales de superficie (AANS). Se caracterizó las EAI, en clínicamente probables, definitivas o confirmadas, siguiendo los criterios diagnósticos de Graus y Celluci. El aislamiento de los anticuerpos del líquido cefalorraquídeo (LCR)/suero, se realizó usando la técnica de células hek293, como la determinación de los anticuerpos, mediante la inmunocitoquímica y *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), en el Laboratorio de la Universidad de Pensilvania, y del Hospital Clínic Barcelona (Dr. Dalmau). **Resultados:** De la totalidad de los diagnósticos de ingreso, al SPEC, 342 pacientes fueron ingresados por condiciones desmielinizantes e inflamatorias del sistema nervioso central (SNC). De los cuales, 98 pacientes fueron diagnosticados como EAI, en 24 pacientes se aisló anticuerpos anti-neuronales de superficie: el anticuerpo anti NMDA-R, se confirmó en 21 pacientes, correspondiendo al 21,4%. Los otros anticuerpos reportados, fueron asociados a GluR5, GABA A, y anti neuropilo en un paciente cada uno. **Conclusiones:** La EAI, es una condición prevalente y que pone en riesgo a la población pediátrica. Un cuadro clínico de encefalopatía subaguda más movimientos orolinguales sutiles o posturas distónicas puede ser el indicativo de asumir al paciente como EAI probable e iniciar tratamiento precoz.

Palabras clave: Encefalitis autoinmune, sistema nervioso central, enfermedades autoinmunes del sistema nervioso (fuente: DeCS-Bireme).

ABSTRACT

Objective: To describe the clinical-laboratory, neurophysiological and neuroimaging spectrum of pediatric patients diagnosed with autoimmune encephalitis (AIE), as well as the evolution and prognosis after intervention with the administration of standard immunomodulatory treatment. **Materials and methods:** This is a longitudinal, descriptive, and observational study, carried out in the Clinical Specialties Pediatric Service (SPEC), at HNERM, Lima – Peru, in the period 2009-2024. The identification of the cases was carried out, the follow-up of both the prodromal symptoms, the course of the clinical, laboratory, imaging and neurophysiological symptoms was carried out, as well as confirmation through anti-neuronal surface antibody (AANS) studies. AIE were characterized as clinically probable, definitive or confirmed, following the Graus and Celluci diagnostic criteria. The isolation of antibodies from CSF/serum was carried out using the hek293 cell technique, as well as the determination of antibodies, by immunocytochemistry and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), in the Laboratory of the University of Pennsylvania, and the Hospital Clinic Barcelona (Dr. Dalmau). **Results:** Of the total number of admission diagnoses, 342 patients were admitted to the SPEC for demyelinating and inflammatory conditions of the central nervous system (CNS). Of these, 98 patients were diagnosed as AIE, in 24 patients anti-neuronal surface antibodies were isolated: the anti NMDA-R antibody was confirmed in 21 patients, corresponding to 21.4%. The other reported antibodies were GluR5, GABA A, and anti-neuropil, in one patient each one. **Conclusions and recommendations:** EAI is a prevalent condition that puts the pediatric population at risk. A clinical picture of subacute encephalopathy plus subtle orolingual movements or dystonic postures may be indicative of assuming the patient has probable AIE and starting early treatment.

Keywords: Encephalitis, central nervous system, anti-N-Methyl-D-aspartate receptor encephalitis (source: MeSH NLM).

Correspondencia

Rubén L. Caparó-Oblitas
Dirección: C. Batallón Callao Sur 169,
Of. 305, 3er piso. Las Gardenias – Sur-
co. Neuropediatría, Lima, Perú.
Celular: +51 996 595 588
E-mail: rco@neuropediatria.com



INTRODUCCIÓN

Las Encefalitis autoinmunes (EAI), son un grupo de enfermedades inmunomediadas, cuya patogenicidad está determinada humoralmente, por la producción de diversos anticuerpos que tienen como blanco, estructuras ubicadas en el sistema nervioso central (SNC), que comprometen generalmente proteínas que cumplen diversas funciones, especialmente receptores de neurotransmisores en las superficies de las neuronas, o cumpliendo otras funciones en los astrocitos y oligodendrocitos. Antecedentes de la misma condición fueron descritas con el nombre de Encefalitis de Von Economo⁽¹⁾ o encefalitis letárgica, y fueron asociadas a epidemias virales como la de la gripe mal llamada española el año 1916-1917⁽²⁾. La fisiopatología no era conocida, hasta que Dalmau y colaboradores⁽³⁾, en el 2007, describen el mecanismo por el cual la sensibilización de los linfocitos B, por un antígeno extraño, como la existencia de teratomas ováricos, en mujeres jóvenes, inician la producción de anticuerpos anti neuronales, sobre el receptor 1 del N-metil-D-aspartato (NMDA-R), produciendo un cuadro clínico con encefalopatía, psicosis, convulsiones, trastorno de movimientos y alteraciones disautonómicas. La condición lejos de afectar a mujeres jóvenes portadoras de teratomas fue ampliamente descrita anteriormente en otro tipo de pacientes con Encefalitis límbicas, asociada a otros tipos de cánceres, llamándose síndromes paraneoplásicos, y afectando otros blancos en la superficie o intraneuronales de los afectados^(4,5). Actualmente se describen una decena de otros, que se determinan mediante un panel de anticuerpos anti neuronales de superficie o intraneuronales.

En la población pediátrica, las EAI, es más frecuente la asociación con afecciones virales, que por cuadro neoplásico subyacente. Desde el aislamiento del anticuerpo anti NMDA-R, se han determinado progresivamente, un número mayor de anticuerpos anti neuronales de superficie e intracelulares (AANS), que tiene características clínicas definidas y específicas, dependiendo la localización de los antígenos blanco en zonas prevalentes del SNC⁽⁶⁾.

En los últimos años, lejos de ser una enfermedad rara e infrecuente, se diagnóstica en forma más precoz y certera, llegando a equipararse en cuanto a su incidencia a las encefalitis virales, por herpes en adultos, o por enterovirus en niños. Un diagnóstico oportuno, y el tratamiento antiinflamatorio e inmunomodulador precoz y adecuado, redundan en el restablecimiento importante con pocas secuelas neurológicas de los afectados.

En el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, (HNERM), se inició un seguimiento de esta condición desde el 2009, hasta la fecha.

Los objetivos del presente estudio fueron: describir el espectro clínico – laboratorio, neurofisiológico y de

neuroimágenes de pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de EAI, así como la evolución y pronóstico, luego de la intervención con la administración del tratamiento inmunomodulador estándar. Así como describir los inmunofenotipos encontrados, y las características clínico-inmunológicas de los mismos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio longitudinal, descriptivo, observacional, realizado en el Servicio de Pediatría de Especialidades Clínicas (SPEC), del HNERM, de Lima – Perú, en el periodo de quince años de enero de 2009 a junio de 2024, durante el cual se realizaron el diagnóstico, seguimiento clínico y tratamiento estándar de las encefalitis autoinmunes (EAI). La población de estudio, fueron pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de encefalitis autoinmune, de 0 a 14 años, que cumplieran los criterios para EAI presuntiva o definitiva.

Se realizó la recolección de datos de la historia clínica, física o electrónica, a una base de datos desarrollada en Excel, se valoró, el tiempo de enfermedad, las características sintomatológicas prodrómicas y durante la enfermedad, describiendo, las características neurofenotípicas de los pacientes, como crisis convulsivas, encefalopatía, trastornos del movimiento, como discinesias o distonías, agitación confusional hasta franca psicosis, trastornos del habla, sueño, de la marcha, gravedad, y necesidad de unidad de cuidados intensivos (UCI), evaluaciones de electroencefalograma (EEG) o video electroencefalograma (VEEG), resonancia magnética cerebral (RMC), tomografía por emisión de positrones (PET), tomografía toracoabdominopélvica (TAC TAB), ecografía testicular u ovárica, descartando a las encefalitis virales, bacterianas u otras autoinmunes. Se aplicó en forma retrospectiva la escala de EAI “Escala de Rankin modificada”⁽⁷⁾, al inicio de la enfermedad y en su acmé. La confirmación diagnóstica se realizó, mediante el envío de las muestras, para el estudio de anticuerpos inmunocitoquímica y *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), mediante la aplicación de los anticuerpos aislados del líquido cefalorraquídeo (LCR)/suero, en cultivos celulares de neuronas hipocámpales, usando la técnica de células *hek293*, en el laboratorio inmunológico de la Universidad de Pensilvania y del Hospital Clínic Barcelona (Dr. Dalmau) en forma colaborativa, privada o mediante la tercerización de la prueba por EsSalud. Se cursó en la mayoría, el panel de anticuerpos anti neuronales de superficie (NMDAR, AMPAR, GABABR, LGI1, CASPR2, GABAAR, MGLUR1, MGLUR5, DPPX, IGLON5, NEUREXIN).

Se clasificó topográficamente y por la clínica, en encefalitis límbicas, diencefálica, rombo encefálicas, diseminadas, y por la presencia de los anticuerpos anti neuronales de superficie (AANS), en encefalitis

asociadas a anticuerpos: anti NMDA, anti GluR5, anti Gaba B, y otros, como las EAI inespecíficas o negativas. En los pacientes con sospecha diagnóstica clínica presuntiva en la mayoría de los casos, se inició el tratamiento empírico estándar, mientras se procedió a congelar las muestras a -70°C, mientras se coordinaba el envío, o a la espera de que el trámite administrativo de compra tercerizada sea resuelto, y por último se valoró la respuesta a los tratamientos inmunomoduladores (pulso terapia con corticoides intravenosos, Inmunoglobulina intravenosa (IgIV), plasmaféresis, (primera línea), o rituximab o ciclofosfamida (segunda línea), en los pacientes afectados.

RESULTADOS

Se evaluó un total de 342 pacientes, menores o igual a 14 años, con cuadros clínicos de presentación aguda o subaguda con encefalopatía y otras manifestaciones de compromiso de SNC, que ingresaron por el Servicio de Emergencia, y/o consulta externa, a los Servicios de Clínica Pediátrica, y Pediatría de Especialidades Clínicas, pertenecientes al Departamento de Pediatría, del HNERM, durante los años 2009-2024.

De este total de pacientes, 185 (54,0%) correspondieron clínicamente a encefalitis aguda de características clínico-laboratoriales definidas como virales. Un total de 105 (30,7%) pacientes, cumplían los criterios de EAI entre probable, posible o definitiva⁽⁸⁾. Se excluyeron 7 casos (6,7%) de los pacientes por

no tener datos completos en la historia clínica o el resultado de anticuerpos realizado pendiente de ser tamizado, incluyéndose un total de 98 participantes al presente estudio. (Tabla 1).

De los 98 pacientes con EAI, un 67% correspondieron a la forma clínica de encefalitis límbica, un 28% a encefalitis diencefálica (o letárgica catatónica) y 5 % a la forma epiléptica.

Se realizó el estudio de anticuerpos de superficie en LCR y/o sangre en 78 pacientes, confirmándose la EAI en un total de 24, de los cuales el 26,9%, correspondieron a EAI con anticuerpos anti-NMDA-R(+). Otros autoanticuerpos asociados a inmunofenotipos más raros (1%), clínicamente distinguibles de los NMDA-R(+), se aislaron en tres pacientes: anti-neuropilo (01), anti-GluR5 (01), anti GABA A (01). Un 69,2% de EAI, definidas como presuntivas y probables, por el cuadro clínico, y de imágenes, y la ausencia de aislamiento de anticuerpos, fueron consideradas "posibles líquido y suero negativas". No se estudiaron anticuerpos intracelulares como parte del protocolo, ya que su presencia se debe en su mayoría a síndromes paraneoplásicos, y que ocurren en gran medida en la población adulta.

Los datos demográficos de los pacientes con EAI clínicamente determinada, muestra un discreto predominio del sexo masculino con 52% de los casos. La mediana de edad de presentación fue de 5 años en preescolares, 8 años en la edad escolar y 10 años en el grupo

Tabla 1. Registro de enfermedades del sistema nervioso central (Servicio de Pediatría de Especialidades Clínicas, HNERM 2009 a 2024).

Año	Encefalitis viral	Encefalitis autoinmune	EMDA	NMO	EM	NO	SOM
2009	21	02	02	01	-	01	-
2010	11	02	-	01	01	-	-
2011	02	03	01	01	02	-	01
2012	02	04	02	01	-	02	-
2013	05	06	01	02	-	-	-
2014	09	07	02	02	-	01	-
2015	12	14	01	03	-	-	-
2016	08	11	01	05	-	-	-
2017	12	08	01	01	-	-	-
2018	10	05	02	01	-	-	-
2019	12	05	-	-	01	-	-
2020	10	05	-	-	-	01	-
2021	14	08	02	01	-	-	-
2022	10	07	02	-	-	-	01
2023	26	11	01	-	-	03	-
2024	21	07	01	-	-	-	-
Total	185	105 (98)	19	19	04	08	02

EMDA: Encefalomielititis diseminada aguda, NMO: Neuromielitis óptica, EM: Esclerosis múltiple NO: Neuritis óptica y SOM: síndrome opsoclonus mioclonus

de adolescentes, siendo la etapa escolar la más prevalente. El rango de edad de diagnóstico fue de 1 a 14 años.

La forma de presentación fue subaguda en la mayoría de los pacientes (1 a 2 semanas), con un rango de tiempo de presentación de 1 día a 6 meses. Los pródomos de la enfermedad indicaron con mayor frecuencia, cambios de conducta, agitación, fiebre, cefalea, vómitos, algunos debutaron con crisis convulsivas sin pródomos. La mayoría de los pacientes, tuvieron alteración circadiana del sueño, que van desde somnolencia a insomnio prolongado.

De los síntomas neurológicos, la encefalopatía, fue la más predominante (93%), seguida de los trastornos de movimiento (92%) como discinesias orofaciales, mioclonías palpebrales y crisis oculógiras. Un 87% de los casos presentó convulsiones focales o tónico clónicas. Manifestaciones clínicas como disautonomía, taquicardia, bradicardia, bradipnea, hipo o hipertensión se observó en menos del 10%,

El 14,3% (14/98) de los casos requirió manejo en UCI, siendo la indicación más frecuente encefalopatía severa, trastornos de movimientos refractario y crisis o estatus epiléptico refractario.

Los pacientes con encefalitis NMDA-R(+) (21/98), cursaron en su mayoría con un cuadro encefalopático y psicótico, asociado a alucinaciones visuales y auditivas, en mayor medida en escolares y adolescentes, con características "límbicas", y un síndrome diencefálico con posturas distónicas y movimientos coreoatetósicos en preescolares.

Los estudios citoquímicos de LCR, se reportaron normales o con ligera pleocitosis (<10 células por campo), a predominio de linfomononucleares.

Un 45,6% de los casos tuvo estudio de resonancia magnética cerebral normal. Mientras que en un 54,4% se reportaron hallazgos anormales que afectaron los lóbulos temporales, frontales, pedúnculos cerebelosos y ganglios basales. Se evidenció evolución a atrofia cerebral reversible en dos casos, con recuperación completa de sus funciones cerebrales y de imágenes.

El PET se realizó en un grupo reducido de pacientes con encefalopatías refractarias (10%), encontrando zonas hipermetabólicas en la etapa aguda y subaguda e hipometabólicas en los cuadros crónicos o secuelares. En la mayoría de los casos se observó afectación encefálica difusa en ambos hemisferios cerebrales. No se encontró presencia de tumoración neoplásica en el barrido sistémico.

La tomografía cerebral, no ayudó al diagnóstico de EI, se realizó generalmente en la emergencia, y todas fueron reportadas como normales. La tomografía toraco-abdomino-pélvica, la ecografía ovárica y testicular fueron negativas en todos los casos.

Los registros de la Escala de Rankin ⁽⁹⁾, se realizaron en 20 pacientes, y el puntaje más frecuentemente calificado fue de 5, en el estado más crítico, y 2 al alta del hospital.

Los estudios neurofisiológicos EEG/VEEG realizados a 31 pacientes, reportaron hallazgo anormal encefalopático en el 80%, epileptiforme en el 9,7% y normal en 10% de los casos. No se reportó Delta brush.

De los 98 pacientes, de acuerdo a esquema de tratamiento de la primera línea, el 100% recibió tratamiento de pulsos de metilprednisolona EV (30 mg/kg/dosis, y en mayores de 30 kg, 1 gr EV por 5 días), pasando luego al esquema oral de prednisona a 1 mg/kg/día, por 1 hasta 6 meses. En el caso del uso de corticoide EV combinado con la IgIV se administró a 64 (65%) pacientes, debido a la dificultad de acceso a la IgIV. De ellos, el 78,1% (50/64) recibió un ciclo de pulsos de corticoides endovenosos e inmunoglobulinas por 5 días. Se requirieron dos ciclos en un 17,2% (11/64), y más de 3 ciclos en el 4,7% de los casos (3/64). El uso de plasmaféresis se realizó en 25,5% (25/98), uso de rituximab en 28,6 % (28/98) y ciclofosfamida en 4,1% (4/98). Tres pacientes fallecieron durante el periodo de estado de enfermedad por encefalopatía, disautonomía, aspiración o shock séptico.

De la totalidad de pacientes al seguimiento un 10% presentaron secuelas importantes, como epilepsia, trastornos del aprendizaje, cuadros psicóticos o emocionales orgánicos. En la mayoría se retiró el uso de anticonvulsivantes y antipsicóticos atípicos antes de los tres meses.

DISCUSIÓN

En nuestra serie, la gran mayoría debutaron en forma insidiosa, y subaguda, ingresando por emergencia, con síntomas prodrómicos inespecíficos, como cambios sutiles de conducta y comportamiento, de característica ondulantes, con posterior instalación de un cuadro encefalopático de presentación subaguda de una a dos semanas, y en menos frecuencia de forma aguda debutando en el primer o segundo día de enfermedad, como cuadros convulsivos o pseudoconvulsivos, catalogados como status, con poco pródomos previo, con movimientos involuntarios. Ocasionalmente discretos síntomas conductuales y psiquiátricos, como depresión, o ideaciones suicidas, o "self-cutting", se dan en niñas adolescentes con una presentación insidiosa de larga data hasta 6 meses anteriores al diagnóstico ^(6,8).

Sin embargo, también hemos visto, que puede haber una presentación aguda, con fiebre, vómitos, y encefalopatía, de características semiológicas tipo infección "viral", que se evidencia en menos del 10%, de los pacientes, en estos casos la encefalopatía, como dijimos si está asociada a trastornos de movimientos que es un marcador importante de enfermedad

autoinmunes (discinesias orolinguales, distonías generalizadas, o cuadros coreo distónicos), incrementa la decisión correcta de EAI. Debido a esto, en más del 95% de los casos, su presencia, prácticamente da una alta sospecha y el diagnóstico de "posible" de la EAI, de estos movimientos, las discinesias oro linguales son prevalentes, y es preciso buscarlas o interrogarlas, ya que son parte importante, aunque no tan resaltados por los criterios de Graus y Celluci ⁽⁹⁾.

Por otra parte, dependiendo de la edad del paciente, los síntomas pueden ser más restringidos, o más "neurológicos", en pacientes lactantes o preescolares, o mucho más floridos, con un cuadro neuropsiquiátrico mixto, en pacientes escolares o adolescentes ⁽⁸⁾.

Un gran grupo de pacientes cursan de inicio con síntomas sugerentes de "crisis convulsivas focales, con mirada fija, o de lateralización de la misma o nistagmus", y en los días subsiguientes de hospitalización, con "ojos mejor entrenados", vemos más distonías focales oculares o de miembros, o delusiones o estados persistentes alucinatorios, que crisis focales complejas o discognitivas o epilépticas reales, aunque esto puede confundir y coexistir, la mayoría de EEG/VEEG, muestran un patrón "encefalopático" con ondas lentas de presentación difusa, más que "epileptiforme", y que luego de su seguimiento en la hospitalización y posterior al alta temprana, logran destetarse del anticonvulsivante, que generalmente en nuestro protocolo es Levetiracetam.

Mientras también existe un grupo de pacientes con una variable epiléptica convulsiva desde inicio de su presentación, casi siempre asociados a fiebre continua, y crisis focales, y que terminan siendo catalogados de epilepsias autoinmunes refractarias, más que a encefalopatías autoinmunes, y son candidatos para usar más de tres anticonvulsivantes. En el tiempo, ninguno de estos, tuvo anticuerpos anti NMDA-R(+), lo cual sugiere otro tipo de mecanismo autoinmune, mediado quizá por células T, ya que no muestran mejoría con las inmunoglobulinas o la plasmaféresis, produciendo más secuelas.

La presencia de fiebre especialmente en el periodo de estado de la enfermedad es también frecuente, sugiriendo la presencia de una infección no diagnosticada, o una nueva infección agregada intrahospitalaria, esto, no debe hacernos confundir, ni detener en el progreso de los corticoides intravenosos u orales, ya que la inflamación producida por la misma enfermedad puede ser la causa de la presencia de fiebre o febrículas persistentes. Hemogramas normales o hemocultivos, o proteína C reactiva negativa podrían darnos tranquilidad en seguir la propuesta de corticoides. La desfocalización se debe hacer paralelamente al inicio del tratamiento.

En cuanto a la gravedad de la enfermedad, un grupo desde el inicio tiene presentación tórpida que puede

requerir UCI, en nuestra serie, la causa más frecuente, son la encefalopatía aunada a disautonomías, o cuadros distónicos focales persistentes, que frecuentemente son confundidos con estatus convulsivos persistentes, y el uso de benzodiazepinas, fenitoina o fenobarbital, pueden producir paro respiratorio inminente y decisión de intubación de los pacientes.

Un segundo grupo, que luego de un periodo de estado, con un curso severo de la encefalopatía o eventos convulsivos epilépticos refractarios, tiene que ingresar a UCI, por empeoramiento de la escala de Rankin modificada o la nuestra con parámetros más específicos que permiten saber el empeoramiento, por el aumento progresivo del puntaje ⁽¹⁰⁾.

En cuanto a las variables demográficas como edad y sexo, en nuestra serie de casos, la edad más prevalente es la escolar tardía (8-10 años) y la de adolescentes desde los 11 a 14 años, aunque el caso más precoz, fue de 6 meses, determinado por criterios clínicos, sin reactividad a las pruebas de anticuerpos estudiadas. No hubo un predominio de sexo. En la mayoría de los pacientes el inicio del cuadro autoinmune estuvo asociado a una infección previa de vías áreas, dos semanas antes, en nuestra serie no se encontró ninguna asociación a tumores como teratomas o seminomas, evaluado mediante ecografías, TAC-TAB, tomografías abdomino-pélvicas negativas o rastreo de tomografía de emisión de positrones (PET).

La mayoría de los pacientes agudos o subagudos por protocolos recibieron aciclovir EV, en los primeros días de la presentación retirándose tempranamente luego de saber los resultados de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para Herpes virus en LCR, de la misma manera en algunos pacientes con antibióticos, los resultados de citoquímica del LCR, determinó el retiro de los antibióticos empíricos para meningitis bacteriana (Figura 1). En cuanto a la utilidad de la punción lumbar precoz, y los resultados debemos

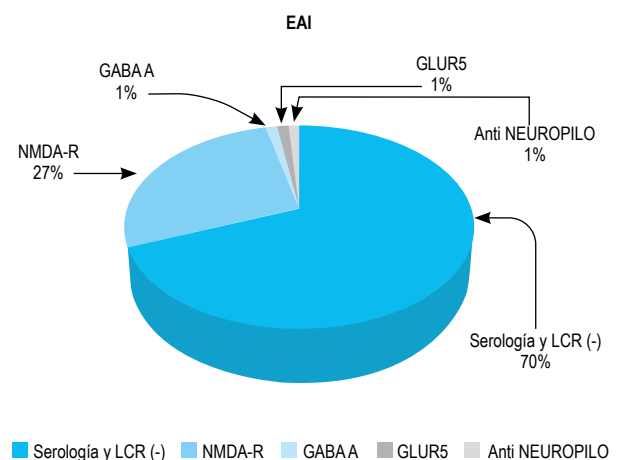


Figura 1. Clasificación de encefalopatías autoinmunes (n=98).

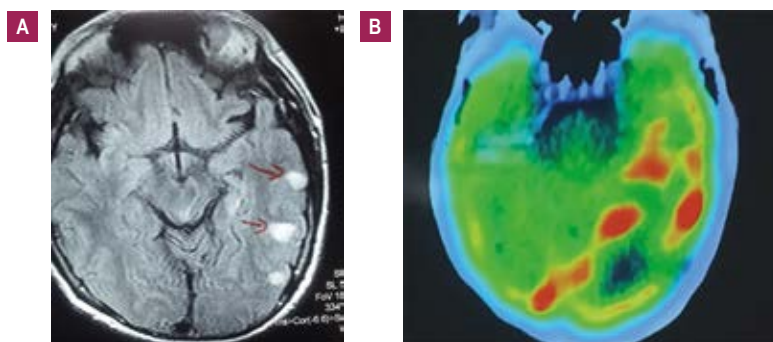


Figura 2. A: Resonancia magnética cerebral, fase FLAIR muestra imágenes hiperintensas redondeadas en región cortico subcortical temporal derecho (flechas rojas). **B:** Tomografía por emisión de Positrones (PET) de cerebro en paciente con encefalitis autoinmune anti GABA A, muestra áreas hipermetabólicas sugerentes de afectación aguda.

decir, que el citoquímico del LCR, alejó por pobre celularidad o consumo de glucosa la posibilidad de meningoencefalitis (MEC) o encefalitis viral, permitiendo definir el diagnóstico de EAI, por la normalidad de la celularidad o una pleocitosis discreta (<10 células por campo), a predominio linfomonocitario, sin alteración de los parámetros de glucosa y proteínas, que nos hace recordar el término de “encefalitis aséptica”, que se daba antiguamente a estos casos ⁽¹¹⁾. No encontramos una coexistencia con infección herpética en nuestra serie, ni con enterovirus, ya que no se estudia este último de rutina en nuestro hospital.

Los pacientes con NMDA-R, positivos (21/98), tuvieron un inmunofenotipo similar al descrito en las diversas series, como encefalitis límbica o diencefálica catatónica, o con disinerias marcadas, en la totalidad de casos, y se encontró relación de este anticuerpo con la forma de epilepsia autoinmune refractaria, solo en casos severos, que tuvieron secuelas importantes o muerte.

Los anticuerpos de superficie no NMDA-R, encontrados, fueron el GABA A, el GluR5 y el anti neuropilo, cada uno en un paciente. El inmunofenotipo asociado al GABA A, fue un adolescente varón, con cuadro de debut de 6 meses de duración, sin encefalopatía, con crisis convulsivas focales con y sin compromiso de conciencia, hemicorea braquial izquierda, cuya RMC, mostró compromiso multifocal con lesiones hiperintensas en FLAIR y T2, ovoideas y subcorticales que cedieron luego de la terapia convencional, y en su seguimiento quedó con epilepsia focal no refractaria ⁽¹²⁾ (Figura 2A y 2B). El inmunofenotipo asociado a GluR5, fue una niña escolar, con una forma crónica recidivante, con compromiso encefálico pobre, pero con gran compromiso cerebeloso y núcleos basales, caracterizada por rigidez y ataxia, y cuyo diagnóstico final, se asoció a un compromiso de células hematopoyéticas, renal y gástrico, catalogado como un lupus eritematoso sistémico (LES), con mejoría con el

tratamiento para LES ⁽⁸⁾. El inmunofenotipo asociado a anti neuropilo, fue un niño adolescente, con cuadro de encefalitis límbica indistinguible de NMDA-R(+).

Los estudios de imágenes, como la TAC, se realizaron en casi la totalidad de pacientes, en emergencia, demostrando no ser sensibles para el diagnóstico de EAI. La resonancia magnética cerebral (RMC), y de médula (RMME), se hicieron en la mayoría de las veces en el periodo de estado, siendo negativas en más de 60%, como se reportan en las series. Las anomalías encontradas, fueron a predominio del compromiso temporal, frontal y de ganglios basales, requiriendo para su distinción el FLAIR, el T2, y el T1 con gadolínio. En los pacientes con compromiso imagenológico, se realizó estudios de controles a los tres meses del último ciclo de corticoides endovenosos. En un grupo muy selecto de menos de 10 pacientes se usó el PET cerebral (18-F-FDG-PET/CT, para demostrar la presencia de inflamación, lo que aumento la sospecha diagnóstica hasta el 95-99%, con presencia de hiperperfusión frontotemporal en estadios iniciales e hipoperfusión en estadios de recuperación o crónicos severos ^(13,14) (Figura 3).

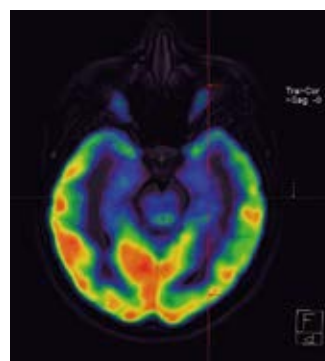


Figura 3. Tomografía por emisión de Positrones (PET) de cerebro evidencia áreas hipometabólicas difusas (color azul), en un paciente con evolución crónica.

Los estudios de EEG y VEEG realizados en más del 95%, mostraron enlentecimiento difuso, sugerente de encefalopatía, presencia de trazados epileptiformes, especialmente en la variante epiléptica, con trazados focales a nivel de regiones frontotemporales. No se evidenció como regla la presencia del Delta brush, considerado patognomónico de estas enfermedades. En algunos casos el video EEG, nos permitió definir entre crisis convulsivas y trastorno de movimientos o estatus epiléptico parcial, versus cuadro encefalopático o delusivo psicótico.

Las comorbilidades durante la hospitalización de los pacientes fueron: cuadros infecciosos intercurrentes, infecciones intrahospitalarias ocasionales, sepsis y shock séptico en 02 pacientes. La mortalidad fue baja de 3,1% (3/98), asociada a broncoaspiración, shock séptico y disautonomía severa, con subsecuente paro cardiorrespiratorio.

La mayoría de pacientes se siguen por protocolo hasta dos años posterior al alta, en ningún caso se ha diagnosticado tumoración asociada, en la mayoría no se observaron secuelas a corto plazo, aunque a mediano y largo plazo, algunos pacientes seguidos presentaron comorbilidades tardías predominando los trastornos de aprendizaje, trastornos de conducta, epilepsias en casos de EAI negativos a anticuerpos, o en el caso del paciente con anticuerpos anti GABA A, y comorbilidades psiquiátricas, como cuadros esquizofreniformes, ansiedad, labilidad emocional y depresión.

No hubo recaídas en los pacientes con NMDA-R (+), luego de una mejoría importante, en un solo

caso el cuadro clínico inicial, se mantuvo casi un año, persistiendo en un curso crónico con movimientos involuntarios y crisis epilépticas, a pesar de rituximab, con persistencia del anticuerpo sérico anti NMDA-R, siendo necesario nuevo ciclo de metilprednisolona endovenosa, e inmunoglobulinas (IgIV) y plasmaféresis que no se realizó en la primera fase, con lo que se obtuvo una mejoría sobresaliente, a pesar de que el PET, mostraba áreas crónicas de hipo metabolismo, por lo que además de rituximab, recibió ciclofosfamida, siguiendo los esquemas internacionales. En el caso del paciente con anticuerpos antiGluR5, sí hubo una recaída a los 3 a 4 años del evento primario, definido posteriormente como LES.

Los últimos casos que tuvieron una severidad mayor han hecho que nos replantemos el uso de plasmaféresis, muy cerca de los de primera línea, y no esperar a las dos semanas protocolares antes de su indicación, si la gravedad lo evidencia. En nuestra serie, el porcentaje de pacientes que utilizaron plasmaféresis fue bajo, sin embargo, la tendencia actual para cuadros severos es plantear su uso desde el inicio. La indicación y el número de recambios plasmáticos no está consensuada, en nuestro hospital realizamos entre 7 a 9, de preferencia en UCI. Los pacientes no presentaron efectos colaterales importantes, observándose cambios y resultados más rápidos con mejoría a corto o mediano plazo, comparado al uso de inmunoglobulinas más corticoides.

Como terapia de segunda línea se utilizó rituximab, sin efectos colaterales secundarios importantes. La ciclofosfamida se usó en cuatro pacientes, con los efectos conocidos en la literatura, y sin complicaciones importantes.

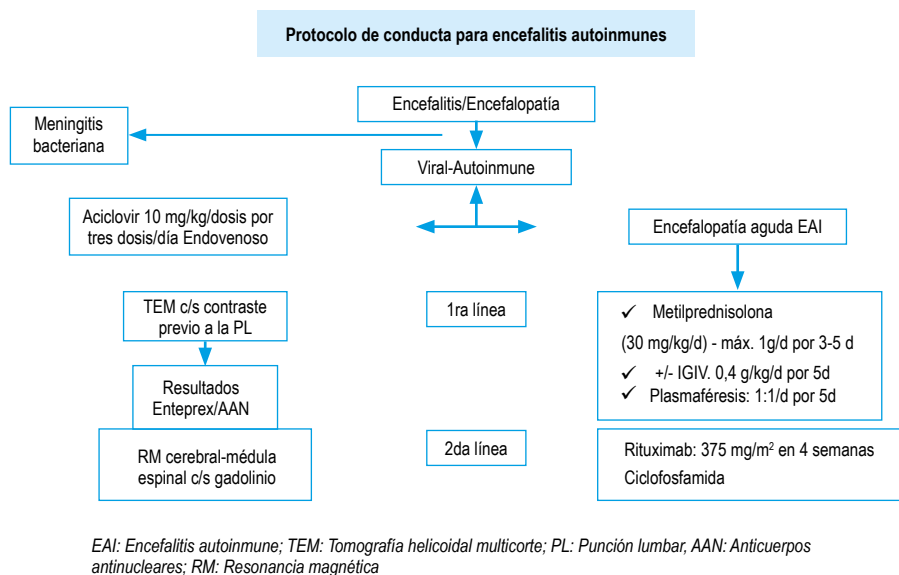


Figura 4. Flujoograma de diagnóstico y tratamiento de encefalitis autoinmune del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud-Lima, Perú (15).

En conclusión, esta nueva entidad de encefalitis autoinmune es una condición prevalente y que pone en riesgo a la población pediátrica, por lo que se deben brindar todo el apoyo para la difusión y el conocimiento del personal de salud en general. La realización de un diagnóstico precoz y oportuno, en emergencia o consultorio externo, o en un paciente sin diagnóstico en la hospitalización, se hará siempre que se piense en esta entidad. Por lo que es muy importante, que el diagnóstico primario pueda ser realizado por médicos generales, emergenciólogos, pediatras y psiquiatras infantiles, familiarizados con el cuadro clínico típico de EAI, que se caracteriza por encefalopatía, psicosis y movimientos involuntarios. Un cuadro clínico con Encefalopatía subaguda más movimientos oro linguales sutiles o posturas distónicas puede ser clave para establecer el diagnóstico de EAI probable e iniciar tratamiento precoz.

La disponibilidad de estudios de imágenes de RMC, y de paneles anticuerpos de superficie, realizados en forma precoz, así como el respeto de flujograma de atención de los pacientes con sospecha de EAI, así como la administración de los medicamentos y recursos terapéuticos, como las IgIV, plasmaféresis y anticuerpos monoclonales como rituximab, así como la ciclofosfamida en última opción dentro de una administración oportuna, garantizan menores tasas de comorbilidades y secuelas neurológicas, psiquiátricas y disminuyendo la mortalidad ⁽¹⁵⁾ (Figura 4).

Agradecimientos: A los pacientes de pediatría afectados de EAI, a los colegas asistentes y residentes de la Unidad de Neurología pediátrica - SPEC, que estuvieron involucrados en la caracterización, diagnóstico y manejo de los pacientes de EAI, desde el inicio de la valoración, con quienes comparto la autoría de esta publicación. Un agradecimiento especial al Dr. Joseph Dalmau, por su apoyo en la caracterización de los anticuerpos anti neuronales en gran parte de este estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Von Economo C. Encephalitis lethargica: its sequelae and treatment. London, UK. Oxford Univ. Press; 1931.
- Lethargic encephalitis. *Br Med J*. 1919 Jan 11;1(3028):45-6. PMID: 20769333; PMCID: PMC2340686.
- Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, Baehring JM, Shimazaki H, Koide R, King D, Mason W, Sansing LH, Dichter MA, Rosenfeld MR, Lynch DR. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007 Jan;61(1):25-36. doi: 10.1002/ana.21050. PMID: 17262855; PMCID: PMC2430743.
- Dalmau J, Furneaux HM, Rosenblum MK, Graus F, Posner JB. Detection of the anti-Hu antibody in specific regions of the nervous system and tumor from patients with paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. *Neurology*. 1991 Nov;41(11):1757-64. doi: 10.1212/wnl.41.11.1757. PMID: 1944905.
- Bataller L, Wade DF, Graus F, Stacey HD, Rosenfeld MR, Dalmau J. Antibodies to Zic4 in paraneoplastic neurologic disorders and small-cell lung cancer. *Neurology*. 2004 Mar 9;62(5):778-82. doi: 10.1212/01.wnl.0000113749.77217.01. PMID: 15007130; PMCID: PMC2574539.
- Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, Campen CJ, Moss H, Peter N, Gleichman AJ, Glaser CA, Lynch DR, Rosenfeld MR, Dalmau J. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol*. 2009 Jul;66(1):11-8. doi: 10.1002/ana.21756. PMID: 19670433; PMCID: PMC2826225.
- Graus F, Dalmau J. Role of (18)F-FDG-PET imaging in the diagnosis of autoimmune encephalitis - Authors' reply. *Lancet Neurol*. 2016 Sep;15(10):1010. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30130-2. Epub 2016 Aug 8. PMID: 27571150.
- Kataoka H, Kohara N, Sato W, Sakaguchi M, Kawamoto M, Takano S. [Acute non-herpetic viral encephalitis of juvenile onset: analysis of 11 cases based on initial clinical symptoms]. *No To Shinkei*. 2005 Jul;57(7):599-606. Japanese. PMID: 16095221.
- Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, Cortese I, Dale RC, Gelfand JM, Geschwind M, Glaser CA, Honnorat J, Höftberger R, Iizuka T, Irani SR, Lancaster E, Leypoldt F, Prüss H, Rae-Grant A, Reindl M, Rosenfeld MR, Rostásy K, Saiz A, Venkatesan A, Vincent A, Wandinger KP, Waters P, Dalmau J. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016 Apr;15(4):391-404. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9. Epub 2016 Feb 20. PMID: 26906964; PMCID: PMC5066574.
- Sulter G, Steen C, De Keyser J. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials. *Stroke*. 1999 Aug;30(8):1538-41. doi: 10.1161/01.str.30.8.1538. PMID: 10436097.
- Michos AG, Syriopoulou VP, Hadjichristodoulou C, Daikos GL, Lagona E, Douridas P, Mostrou G, Theodoridou M. Aseptic meningitis in children: analysis of 506 cases. *PLoS One*. 2007 Aug 1;2(7):e674. doi: 10.1371/journal.pone.0000674. PMID: 17668054; PMCID: PMC1933255.
- Spatola M, Petit-Pedrol M, Simabukuro MM, Armangue T, Castro FJ, Barcelo Artigues MI, Julià Benique MR, Benson L, Gorman M, Felipe A, Caparó Oblitas RL, Rosenfeld MR, Graus F, Dalmau J. Investigations in GABA_A receptor antibody-associated encephalitis. *Neurology*. 2017 Mar 14;88(11):1012-1020. doi: 10.1212/WNL.0000000000003713. Epub 2017 Feb 15. PMID: 28202703; PMCID: PMC5384834.
- Leypoldt F, Buchert R, Kleiter I, Marienhagen J, Gelderblom M, Magnus T, Dalmau J, Gerloff C, Lewerenz J. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: distinct pattern of disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Jul;83(7):681-6. doi: 10.1136/jnnp-2011-301969. Epub 2012 May 7. PMID: 22566598; PMCID: PMC3740122.
- Graus F, Dalmau J. Role of (18)F-FDG-PET imaging in the diagnosis of autoimmune encephalitis - Authors' reply. *Lancet Neurol*. 2016 Sep;15(10):1010. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30130-2. Epub 2016 Aug 8. PMID: 27571150.
- Caparó Oblitas Rubén L. Encefalitis autoinmunes: Un nuevo diagnóstico para una antigua enfermedad. *Medicina (B. Aires)* [Internet]. 2018 Sep [citado 2025 Ene 25]; 78(Suppl 2): 88-93. Disponible en: https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802018000600017&lng=es.