

ENCEFALITIS AGUDA MEDIADA POR ANTICUERPOS CONTRA EL RECEPTOR IONOTRÓPICO DE GLUTAMATO ACTIVADO POR N-METIL-D-ASPARTATO (NMDAR): ANÁLISIS DE ONCE CASOS PEDIÁTRICOS EN ARGENTINA

ELISA PÉREZ¹, VICTOR RUGGIERI¹, SOLEDAD MONGES¹, MARIANA LOOS¹, ROBERTO CARABALLO¹, CARLOS RUGILO², ANDRES YERGA³, ANGELA VINCENT⁴, HUGO ARROYO¹

¹*Servicio de Neurología, ²Diagnóstico por Imágenes, Hospital de Pediatría Prof. Dr. J. P. Garrahan, Buenos Aires,*

³*Servicio de Neurología, Hospital Pediátrico H. Notti, Mendoza, Argentina, ⁴Departamento de Neurología Clínica, Hospital John Radcliffe, Inglaterra*

Resumen Las encefalitis son procesos inflamatorios de diverso origen, entre las cuales se incluyen las autoinmunes. La identificación de anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato permitió la caracterización clínico-inmunológica de una entidad susceptible a tratamiento inmunomodulador. Descripta originalmente en mujeres jóvenes, asociada a teratoma de ovario, es hoy una entidad reconocida en niños aun en ausencia de tumores detectables. El objetivo del trabajo, realizado a través de la revisión de historias clínicas, fue describir las características clínicas, evolutivas y los hallazgos en estudios complementarios de once niños con diagnóstico confirmado de esta entidad a través de la identificación de los anticuerpos específicos. Todos debutaron con síntomas psiquiátricos, en nueve de ellos asociando a convulsiones, y dos a movimientos extrapiramidales. En su evolución, todos presentaron compromiso del lenguaje, nueve, síntomas autonómicos graves, en uno con hipoventilación y requerimientos de ARM. La RM de cerebro fue anormal en tres. Ocho tuvieron EEG con asimetría del voltaje y/o amplitud, tres de ellos presentaron espigas. En el LCR seis tuvieron pleocitosis y tres de siete bandas oligoclonales positivas. Cinco, serologías IgM para micoplasma. El aumento de CPK en coincidencia con antipsicóticos ocurrió en cinco. Con el tratamiento inmunomodulador, cinco tuvieron recuperación total, tres, alteraciones conductuales/cognitivas y uno déficits severo. Un paciente resolvió su cuadro clínico sin tratamiento. En ninguno se detectó tumor asociado. Concluimos que frente a un niño con encefalopatía aguda y clínica compatible con esta entidad, una vez descartada causa infecciosa, se debe comenzar tratamiento inmunomodulador precozmente, evitar la utilización de fármacos antipsicóticos y realizar la búsqueda de posibles tumores ocultos.

Palabras clave: encefalitis inmunomediada, encefalitis aguda, encefalitis anti-NMDAR, encefalitis límbica

Abstract *Acute encephalitis anti-ionotropic glutamate receptor activated n-methyl-d-aspartate (NMDAR): analysis of eleven pediatric cases in Argentina.* Encephalitis are an inflammatory processes of various origin, among which include autoimmune origin. The identification of antibodies against the N-methyl-D-aspartate, allowed clinical immunological characterization of an entity susceptible to immunomodulatory therapy. Originally described in young women associated with ovarian teratoma, is now a recognized entity in children even in the absence of detectable tumors. The aim of the study was conducted through review of medical records, was to describe the clinical, developmental and findings in further studies of eleven children with confirmed diagnosis of this entity through identification of specific antibodies. All debuted with psychiatric symptoms in nine associating seizures, and two extrapyramidal movements. In the evolution of language all had commitment nine severe autonomic symptoms, one with hypoventilation and requirements of ARM. Brain MRI was abnormal in three. Eight had voltage EEG asymmetry and / or amplitude, three of them had spikes. Six had CSF pleocytosis and three of seven positive oligoclonal bands. Five IgM serology for mycoplasma were positive. CPK increase occurred in conjunction with antipsychotics in five. With immunomodulatory treatment, five had complete recovery three behavioral disorders / cognitive deficits and one severe. A patient's clinical picture resolved without treatment. In any associated tumor was detected. We conclude that in front of a child with acute encephalopathy and clinical support this entity after infectious cause were ruled out, immunomodulatory therapy should be started early, avoid the use of antipsychotic drugs and search for possible hidden tumors.

Key words: immune-mediated encephalitis, acute encephalitis, anti-NMDAR encephalitis, limbic encephalitis

El concepto de encefalitis ha incluido en los últimos años no solo a los procesos infecciosos, sino también a fenómenos inflamatorios de origen autoinmune. A finales de 1960, se estableció una relación entre encefalitis límbica y tumores malignos. Desde entonces, se identificaron una serie de anticuerpos antineuronales intracelulares, tales como el anti-Hu y anti-Ma, asociados con una gran variedad de enfermedades neoplásicas y diversos síntomas neuropsiquiátricos¹. Más recientemente se reconocieron anticuerpos contra antígenos de la membrana neuronal tales como anticuerpos anti canales de potasio voltaje dependiente (VGKCs), anti receptor NMDA (NMDARs), anti receptor AMPA (AMPArs), anti receptor GABA tipo B (GABABRs) y anti receptor de glicina (GlyRs). El anticuerpo contra el receptor de N-metil-D-aspartato (NMDAR), identificado por Dalmau y col. en el año 2007, está presente en el 70-75% de las encefalitis límbicas por anticuerpos extracelulares^{2,3}. Los anticuerpos contra antígenos de membrana neuronal, a diferencia de los anticuerpos antineuronales intracelulares, son considerados patogénicos^{4,5,6}.

La identificación de estos anticuerpos marcadores ha permitido ampliar la comprensión de diversas encefalopatías; ej.: encefalitis, trastornos psiquiátricos, epilepsia, entre otras, las cuales pueden estar o no asociadas a tumores y son susceptibles de tratamiento inmunomodulador exitoso.

La encefalitis por anticuerpos anti-NMDAR ha sido originalmente descrita en mujeres jóvenes, en asociación con teratoma de ovario. Actualmente sabemos que esta entidad también se presenta en varones e incluso en formas no asociadas a tumores. En los casos asociados con tumores, éstos pueden estar presentes en el momento del debut de los síntomas neurológicos o bien aparecer tardíamente.

El cuadro clínico se caracteriza por manifestaciones neuropsiquiátricas y convulsiones, con progresión posterior a trastornos del movimiento, compromiso de la conciencia y síntomas disautonómicos. La asociación con tumores es menos frecuente en niños⁷. Si bien actualmente se considera que las encefalitis virales, especialmente por virus herpes y enterovirus son las más frecuentes, la incidencia de estas encefalitis inmunomediadas aún no está definida. Por las limitaciones en las técnicas diagnósticas probablemente esta entidad este subdiagnosticada⁸.

El objetivo de esta presentación es describir el espectro de características clínicas, neurofisiológicas, neuroimagenológicas y evolutivas de once niños menores de 13 años con encefalitis por anti-NMDAR.

Materiales y métodos

Estudio retrospectivo, longitudinal, en 10 niños internados en el Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan y un

paciente del Hospital Pediátrico de Mendoza H. Notti en el período comprendido entre octubre del 2009 y agosto del 2011, con diagnóstico de encefalitis por anticuerpos anti-NMDAR. En uno de ellos existía el antecedente de un cuadro similar quince meses antes sin diagnóstico definitivo y fue interpretado como una recaída.

Los anticuerpos contra los receptores anti-NMDA fueron determinados en diez pacientes en el laboratorio del Hospital de Oxford Radcliffe, en Inglaterra, según técnica descrita por Irani y col⁹. En un niño fue realizado en la Universidad de Pensilvania, Estados Unidos.

De los aspectos clínicos analizamos la existencia de prodromos virales, la forma de presentación, la progresión durante la internación y la presencia de recaídas.

Los estudios complementarios realizados fueron:

A nivel sérico: hemograma, hepatograma, glucemia, uremia, ionograma, colagenograma, proteinograma electroforético, ASTO, CPK, perfil tiroideo y anticuerpos antitiroideos, serologías virales y para micoplasma.

LCR: análisis de citoquímico, cultivo, dosaje de ácido láctico y PCR para neurovirus. En ocho casos se realizó isoelectrofocus en la búsqueda de bandas oligoclonales en LCR y plasma.

A todos los niños se les realizaron estudios electroencefalográficos, RM cerebral (secuencias T1, T2, FLAIR con y sin contraste) y pesquisa de tumores por imágenes (ecografía abdominal y genital y/o TAC abdominal).

Se evaluó la respuesta al tratamiento inmunomodulador con gammaglobulina endovenosa (2 g/kg en 48 horas) y pulsos de metilprednisolona (30 mg/kg/día durante 5 días). Los pacientes recibieron dosis decrecientes de metilprednisolona durante los siguientes tres meses. Dos pacientes realizaron recambio plasmático terapéutico.

Resultados

Durante un período de 22 meses identificamos 11 pacientes (7 mujeres, 4 varones) con encefalitis anti-NMDAR. La edad media fue de 6.9 años (2.5 años-12.9 años).

Las características clínicas, tratamiento y evolución de los once pacientes se encuentran resumidos en la Tabla 1. En relación a los síntomas prodrómicos, seis presentaron fiebre, cefalea y catarro de vías aéreas superiores cinco a siete días antes del inicio de la enfermedad. Uno de los niños presentaba neurofibromatosis tipo I.

Nueve niños debutaron con convulsiones focales de difícil control y alteraciones psiquiátricas. En seis, las convulsiones constituyeron el motivo de consulta y desarrollaron, en un lapso de 6 a 17 días, síntomas psiquiátricos. En los tres restantes, las manifestaciones iniciales fueron psiquiátricas asociadas a convulsiones que no fueron jerarquizadas. Dos pacientes fueron evaluados por salud mental con diagnóstico de brote psicótico. Luego de una semana de evolución, ante la persistencia de crisis convulsivas, llegaron a la consulta neurológica. Dos pacientes iniciaron su sintomatología con movimientos anormales, agregando luego trastornos psiquiátricos (casos N° 2 y 9).

Nueve pacientes tuvieron convulsiones al inicio del cuadro clínico. En todos ellos las crisis fueron frecuentes y resistentes al tratamiento con fármacos anticonvulsivos.

TABLA 1.– Características clínicas y evolución de los pacientes

Caso	Sexo/edad (años)	Convulsiones/Síntomas neuropsiquiátricos	Movimientos Anormales/ Alteración lenguaje	Disfunción autonómica	Deglución	Evolución
1	F/10	Crisis focales, status epiléptico alucinaciones, temor, excitación psicomotriz, estereotipias	Disquinesias orofaciales, distonía en miembro superior, afasia.	Insomnio, fiebre persistente, incontinencia urinaria	Alterada (SNG)	Sin seguimiento
2	F/2.7	Excitación psicomotriz, agresividad, alucinaciones visuales	Hemidistonía, movimientos coreoatetósicos, disartria	Insomnio, incontinencia urinaria	Normal	Recuperación completa
3	F/4	Crisis focales, epilepsia parcial continua, agresividad, excitación psicomotriz.	Disfasia	Fiebre persistente, insomnio	Alterada (SNG)	Hiperactividad, dificultades escolares
4	F/12	Crisis focales status epiléptico, temor, alucinaciones, excitación psicomotriz, fallas mnésicas, estereotipias manuales.	Disquinesias orofaciales, distonía lingual, opistótonos, mutismo	Sudoración, fiebre persistente, incontinencia urinaria, insomnio	Alterada (SNG)	Recuperación completa
5	M/2.5	Crisis focales status epiléptico, irritabilidad, agresividad, excitación psicomotriz, alucinaciones.	Disquinesias orofaciales, coreoatetosis, distonía, pérdida precoz del lenguaje	Fiebre persistente, rash, insomnio, incontinencia urinaria	Alterada (SNG)	Tetraparesia disquinética, afasia,
6	F/12	Crisis focales, excitación psicomotriz, alucinaciones, estereotipias	Hemidistonía/hemicorea, rigidez, hipomimia, afasia	Fiebre persistente, HTA, sudoración, insomnio	Alterada (SNG)	Recuperación completa
7	M/4.6	Crisis focales cambio de carácter, irritabilidad, automatismos manuales y céfalicos	Movimientos coreoatetósicos, opistótonos, distonía mutismo	Fiebre persistente, insomnio, Incontinencia urinaria	Alterada (SNG)	Recuperación completa
8	F/8.9	Crisis focales, apatía, bradilalia, alteración de la escritura, labilidad emocional.	Disquinesias orofaciales, opistótonos, distonía, bradilalia,	No	Normal	Impulsividad, rasgos fóbicos.
9	M/4.5	Agresividad, excitación psicomotriz, desorientación.	Disquinesias orofaciales, hemidistonía, afasia mixta	Fiebre, sudoración profusa, insomnio	Alterada (SNG)	Recuperación completa
10	M/12.9	Crisis focales, labilidad emocional, excitación psicomotriz, agresividad, alucinaciones	Hipomimia, catatonía, distonía, mutismo	Sudoración profusa, insomnio, incontinencia urinaria	Alterada (SNG)	Ansiedad, conductas obsesivas.
11	F/3.10	Crisis focales, estatus epiléptico Labilidad emocional, auto y heteroagresión,	Disquinesias orolinguales, movimientos oculogiros, distonía, mutismo	Fiebre persistente, insomnio, incontinencia urinaria	Alterada (SNG)	Ansiedad, alteraciones conductuales.

SNG: sonda nasogástrica, HTA hipertensión arterial

vantes. En ocho niños las convulsiones fueron focales y en uno, generalizadas. Cuatro niños presentaron status epiléptico y uno epilepsia parcial continua. Las crisis epilépticas fueron controladas en cinco pacientes en un lapso de 10 a 16 días, dos de ellos cursaron recrudescimiento de las crisis, con status epiléptico (caso N° 4 y 11). En un paciente, las convulsiones persistieron en forma intermitente durante dos meses, presentando luego crisis aisladas (caso N° 3).

Los síntomas iniciales fueron labilidad emocional, tristeza, temor, crisis de angustia con llanto inconsolable, ansiedad, irritabilidad, agresividad, negativismo, hipoorexia, alteración del curso del pensamiento y fallas mnésicas, agregando en un lapso de pocos días discurso incoherente, alucinaciones visuales y/o auditivas y crisis de excitación psicomotriz. Cuatro pacientes cursaron con estereotipias manuales (frotamiento de manos, pelo y cara) y movimientos mandibulares.

Dos pacientes debutaron con hemidistonía. Durante el curso de la enfermedad ocho agregaron trastornos del movimiento (disquinesias orofaciales, movimientos coreoatetósicos y/o distonía de tronco y miembros). Los movimientos extrapiramidales fueron tratados sin-

tomáticamente con benzodiazepinas, difenhidramina y baclofeno con escasa respuesta.

Todos presentaron alteración severa del habla y/o pérdida del lenguaje, con trastornos de la articulación, bradilalia, palabra escandida, pronunciación de sílabas inconexas, afasia expresiva y comprensiva, mutismo o perseveraciones verbales.

Diez niños cursaron inestabilidad autonómica caracterizada principalmente por síndrome febril persistente sin identificarse un agente causal. Ocho pacientes presentaron episodios de incontinencia urinaria. Las alteraciones del sueño fueron observadas en diez pacientes, caracterizándose por insomnio e inversión del ciclo sueño vigilia. Dos pacientes presentaron rash cutáneo e hipertensión arterial, cuatro sudoración profusa. Uno cursó insuficiencia ventilatoria severa con requerimientos de asistencia respiratoria mecánica durante 20 días.

Nueve presentaron alteración deglutoria requiriendo sonda nasogástrica o transpilórica. En dos niños fue necesaria la nutrición parenteral total (NPT) y en uno de ellos la colocación de un botón de gastrostomía.

En la Tabla 2 se detallan los hallazgos de los estudios complementarios.

TABLA 2.- Estudios complementarios

Caso	Neuroimágenes (RM encéfalo)	EEG/VideoEEG	LCR Proteínas: mg/dl Células: mm ³	Bandas oligoclonales LCR/suero	CPK UI/l (valor máximo)	Hiponatremia
1	Lesión hiperintensa tálamo pulvinariana derecha. Señales corticales hiperintensas en cerebelo y corteza parieto-occipital derecha.	EEG: normal	Proteínas 17, células 2	Negativas	normal	No
2	Normal	EEG: normal VIDEOEEG: movimientos distónicos con EEG normal	Proteínas 42, células 10	No se realizaron	294	No
3	Hiperintensidad del uncus del hipocampo izquierdo.	EEG: trazado desorganizado, asimetría de voltaje, ondas lentas frontotemporales izquierdas.	Proteínas 21, células 0	Positivas/negativas	normal	Sí (130)
4	Normal	EEG: ondas lentas izquierda y foco de espigas frontocentrales y temporooccipitales VIDEOEEG: movimientos distónicos con EEG normal	Proteínas 37, células 73	Positivas/negativas	3693	No
5	Engrosamiento y aumento de la señal de la corteza temporoparietal derecha	EEG: asimetría en amplitud VIDEOEEG: movimientos distónicos con EEG normal	Proteínas 36, células 31	No se realizaron	3825	No
6	Normal	EEG: asimetría en frecuencia, enlentecido a derecha	Proteínas 30, células 11	Negativas	308	No
7	Normal	EEG: lentificación difusa. VIDEOEEG: movimientos distónicos con EEG normal	Proteínas 15, células 2	Negativas	normal	No
8	Normal	EEG: desorganizado, sin focos ni paroxismos	Proteínas 94, células 0	Negativas	normal	No
9	Normal	EEG: actividad lenta frontal derecha	Proteínas 21, células 4	No se realizaron	normal	No
10	Normal	EEG: actividad lenta áreas posteriores VIDEOEEG: salvas ondas lenta posteriores	Proteínas 32, células 7	Positivas/negativas	normal	No
11	Normal	EEG: ondas lentas posteriores, espigas izquierdas VIDEOEEG: movimientos distónicos con EEG normal	Proteínas 30, células 17	No se realizaron	230	No

EEG: electroencefalograma, RM: resonancia magnética, LCR: líquido cefalorraquídeo

Las imágenes resultaron patológicas en tres pacientes (Figuras 1, 2, 3 y 4).

Los ocho pacientes restantes tuvieron RM normal al debut y no desarrollaron anomalías en los controles posteriores.

Nueve pacientes presentaron EEG patológicos, con trazado desorganizado, ondas lentas delta difusas simétricas o asimétricas, en ocasiones unilaterales. Tres de ellos presentaron además registros ictales de crisis focales y/o multifocales de uno o ambos hemisferios (caso 3, 4 y 11). En un paciente se registró un patrón pseudoperiódico, con atenuaciones del voltaje (caso 10). El VideoEEG fue realizado en seis pacientes, en los

cuales los movimientos anormales desarrollados durante la evolución ameritaron la diferenciación con fenómenos epilépticos. Los videos críticos no detectaron anomalías electroencefalográficas.

Seis pacientes tuvieron pleocitosis a predominio linfocítico en líquido cefalorraquídeo. En tres de seis pacientes las bandas oligoclonales fueron positivas (fraccionamiento en LCR) y negativas en suero. Cinco tuvieron serología IgM para micoplasma positiva (uno de ellos presentó también PCR para micoplasma en LCR). En un paciente se constató hiponatremia. Cinco pacientes cursaron con elevación de los valores de CPK en coincidencia con la utilización de medicación antipsicótica. Dos presentaron

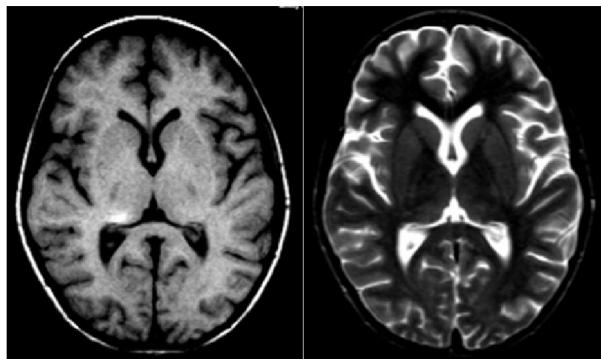


Fig. 1.- Corte axial en secuencia T1 (A); secuencia T2 (B). En la región tálamo pulvinaria derecha se visualiza una lesión de límites mal definidos, tenuemente hiperintensa en T1 y T2, sin efecto de masa ni refuerzo con el contraste (caso N° 1).

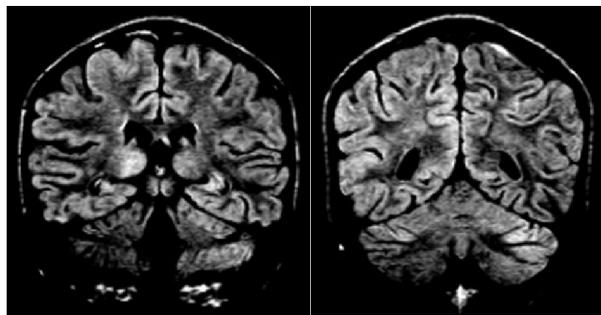


Fig. 2.- Cortes coronales en secuencia FLAIR. Se observan señales corticales hiperintensas en FLAIR en cara superior de ambos hemisferios cerebelosos a predominio izquierdo, corteza parieto-occipital derecha y región tálamo pulvinaria derecha (caso N° 1).

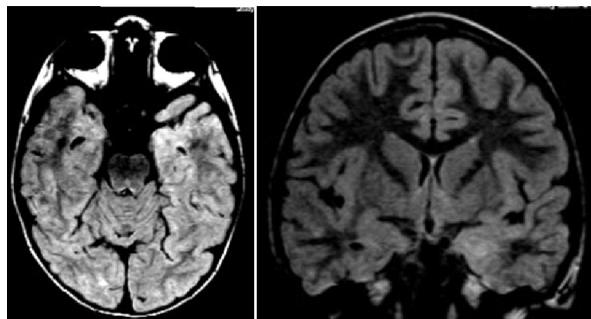


Fig. 3.- A y B. Cortes axiales y coronales en secuencia FLAIR. Se observa tenue hiperintensidad del uncus del hipocampo izquierdo (caso N° 3).

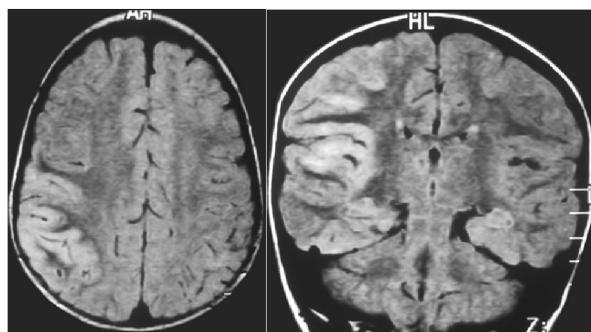


Fig. 4.- A y B. Cortes axiales y coronales en FLAIR. Se visualiza engrosamiento y aumento de la señal de la corteza temporoparietal derecha (caso N° 5).

niveles superiores a 3700 UI/l y fueron tratados con suspensión del fármaco y dantroleno ante la sospecha de síndrome neuroléptico maligno.

Diez pacientes recibieron tratamiento inmunomodulador (pulsos de metilprednisolona y/o gammaglobulina) con respuesta variable. Dos de estos pacientes tuvieron respuesta al tratamiento con recambio plasmático terapéutico (plasmaféresis). El tiempo medio desde el tratamiento y el inicio de la mejoría de los síntomas fue de 6 semanas (rango de 2 a 10 semanas).

Un paciente resolvió la clínica en forma espontánea (caso N° 8). En una evaluación neuropsicológica posterior se destaca impulsividad y baja tolerancia a la frustración con rasgos fóbicos.

El tiempo medio de seguimiento desde el comienzo de los síntomas fue de 20 meses (rango de 15 a 50 meses) y el control evolutivo fue posible en diez pacientes (incluyendo el caso 8 del párrafo anterior). Si bien todos los pacientes tuvieron mejoría clínica, solo cinco tuvieron recuperación completa. De los cinco restantes, uno presenta déficits graves (tetraparesia, compromiso de la habla y deglutoria) y cuatro alteraciones conductuales/

cognitivas (dificultades escolares, hiperactividad, impulsividad, ansiedad, irritabilidad y conductas obsesivas). Dos pacientes que persistían con síntomas continuaron tratamiento con pasaje de gammaglobulina mensual en forma ambulatoria, con buena respuesta en un caso, espaciándose el intervalo entre dosis y luego suspendiéndolo. Un paciente que no respondió al tratamiento con metilprednisolona y gammaglobulina recibió tratamiento con anticuerpos monoclonales (rituximab) con ligera mejoría en la interacción con el medio, disminución de la frecuencia e intensidad de síntomas extrapiramidales y mayor logro de movimientos voluntarios. Solo un paciente evolucionó con dos episodios (caso 4), habiendo padecido 15 meses antes un cuadro con sintomatología similar sin diagnóstico preciso.

Discusión

El cuadro clínico de las encefalitis anti-NMDAR en los pacientes pediátricos es similar al de los adultos con sutiles diferencias en la frecuencia de presentación de algunos

síntomas. Los adolescentes, al igual que los adultos, suelen debutar con síntomas psiquiátricos. El reconocimiento de psicosis en niños es menos frecuente, aunque estos síntomas pueden haber sido subestimados en las diferentes publicaciones dado su difícil reconocimiento⁷.

La presencia de síntomas psiquiátricos fue llamativa en todos los pacientes de nuestra serie. Las alucinaciones visuales y/o auditivas fueron fácilmente reconocibles por referencia de los niños en cinco pacientes (tres mayores de 10 años, una de 2,7 años). Un sexto niño (caso N° 5) de 2,5 años, con severo compromiso motor extrapiramidal y pérdida precoz del lenguaje presentó además episodios de ansiedad, agitación y excitación psicomotriz en contexto de fijeza de la mirada y seguimiento visual sin objeto reconocible y sin anomalías en el EEG (posible fenómeno alucinatorio no epiléptico).

El diagnóstico de convulsiones en estos pacientes, la caracterización del tipo de crisis y la respuesta al tratamiento suele ser difícil de evaluar dado su confusión con síntomas psiquiátricos al inicio, y movimientos anormales durante la evolución del cuadro clínico. La frecuencia de las crisis epilépticas varía en los trabajos publicados entre 70% y el 85% de los pacientes, con una incidencia similar en pacientes pediátricos^{7, 9, 10, 11}.

En nuestra serie, las convulsiones fueron un síntoma frecuente, presente en nueve pacientes (82%), y en la mayoría de los casos constituyó el motivo de consulta por parte de los padres. Las crisis fueron focales motoras, pluricotidianas, y de difícil control con fármacos anticonvulsivantes. Cuatro pacientes cursaron status convulsivo y uno epilepsia parcial continua. Si bien muchos de los episodios evolucionaron como secundariamente generalizados, en solo un niño las convulsiones fueron generalizadas. La evolución fue con buen control de las crisis en la mayoría de los pacientes.

Todos los pacientes de nuestra serie presentaron severa alteración del lenguaje en forma progresiva. En ocho niños la pérdida fue completa. En los restantes, la intención de comunicarse permaneció preservada, con bradilalia, disartria, palabra escandida y emisión de sílabas inconexas.

En pacientes menores está descripto el debut con síntomas extrapiramidales. Dos de nuestros pacientes iniciaron su sintomatología de esta forma, otros siete la desarrollaron en el transcurso de su evolución. Las manifestaciones más distintivas fueron las disquinesias orofaciales, seguidas en frecuencia por coreoatetosis y distonía de tronco y miembros. El videoelectroencefalograma realizado en cinco pacientes donde se registraron los movimientos sin correlato electroencefalográfico fue de gran ayuda para el diagnóstico diferencial y permitió evitar el tratamiento inadecuado con drogas anticonvulsivantes.

Las manifestaciones autonómicas en los niños suelen ser menos severas. La hipoventilación central, con requie-

rimiento de asistencia ventilatoria mecánica, se halló en la literatura hasta en un 66% en los pacientes adultos y sólo en el 23% de los niños. Se plantea la posibilidad de que esto sea el resultado de un diagnóstico más temprano, o bien el reflejo de diferencias en el desarrollo del control ventilatorio en el tronco encefálico o en la expresión de los receptores NMDA^{7, 10}. Sólo uno de nuestros casos presentó hipoventilación central con requerimiento de ARM durante 20 días (caso N° 1). Entre los síntomas de compromiso disautonómico, los más frecuentes en nuestro grupo fueron alteraciones del sueño (incluyendo patrones de sueño irregular e insomnio), la incontinencia urinaria y la hipertermia. La fiebre persistente o intermitente estuvo presente en diez de nuestros pacientes durante el curso de la enfermedad, no habiéndose detectado causa infecciosa a pesar de intensa búsqueda de foco. Una característica destacable es que la recuperación es un continuo proceso secuencial multifásico que se desarrolla en dirección opuesta a los síntomas de presentación¹¹. Muchos de estos síntomas son revertidos por la eliminación de los anticuerpos, lo cual podría explicar la posible reversibilidad de los síntomas con el tratamiento inmunomodulador. La buena evolución que muestran algunos pacientes con el tratamiento se explicaría por el mecanismo de hipofunción de los receptores NMDA. Se propone que, a pesar de la gran reducción de los mismos en las sinapsis, la integridad estructural de las neuronas y las sinapsis excitadoras no estarían afectadas^{11, 12}.

Si bien los estudios iniciales de encefalitis anti-NMDA describían mujeres jóvenes y asociado con teratomas de ovario, también se describieron teratomas mediastinales, y casos únicos de teratoma testicular, cáncer de células pequeñas de pulmón y neuroblastoma. Dalmau y col. en el año 2008 en una serie de 100 pacientes, de los cuales 22 fueron menores de 18 años, encontró un tumor en el 55% de ellos¹⁰. En el año 2009, en una serie de 81 pacientes, 32 menores de 18 años, la asociación fue de 25%⁷. En todos los casos, la incidencia aumenta por encima de los 14 años y en el sexo femenino. La ausencia de pacientes con tumores en nuestra serie podría explicarse por la edad de los casos aunque debemos controlar su evolución por un período más prolongado.

Dado que el cuadro neurológico puede preceder a la aparición del tumor, se recomienda la realización de ecografía o RM abdominal y genital como pesquisa inicial y la búsqueda sistemática anual durante dos años como mínimo, particularmente si el paciente tiene recaídas o persiste sintomático^{7, 11}. Dado la baja incidencia de tumores en pediatría, se han propuestos diversos elementos como desencadenantes del fenómeno autoinmune, tales como la existencia de un agente viral aún no claramente identificado actuando posiblemente como adyuvante (ya ha sido descrita la asociación de anticuerpos NMDAR en pacientes con infección por *Mycoplasma pneumoniae*, Influenza H1N1 y herpes zoster cutáneo) o la posible

predisposición genética subyacente (perfil de HLA) en adición a un factor incitante (virus o tumor)^{7, 11, 13}.

Con respecto a las neuroimágenes, aproximadamente la mitad de los pacientes con anticuerpos anti-NMDAR tienen hallazgos normales. Esta observación destaca el hecho de no poder excluir el diagnóstico a pesar de no encontrar alteraciones en las mismas¹⁴.

De los once pacientes presentados, ocho tuvieron imágenes normales y tres mostraron alteraciones. Uno, con imagen pulvinar y cortical parietal derecha y compromiso de corteza cerebelosa bilateral (caso N° 1); el segundo con hiperintensidad en uncus temporal izquierdo (caso N°3); y el tercero con lesión cortical parietal derecha (caso N° 5).

Si bien la constelación de síntomas de las encefalitis anti-NMDAR es característica, en los diferentes estadios de esta enfermedad ciertas manifestaciones pueden sugerir diagnósticos diferenciales. Esto es agravado por la poca especificidad de las pruebas analíticas y en las neuroimágenes. Diversas enfermedades infecciosas, tóxico-metabólicas, psiquiátricas¹⁵ y autoinmunes suelen plantearse como diagnósticos iniciales^{16, 17}.

La forma de presentación con alteración del nivel de conciencia y convulsiones, muchas veces precedida por fiebre, con LCR con características inflamatorias, obliga en primera instancia a descartar una causa viral, especialmente meningoencefalitis herpética y rabia^{8, 18, 19}; aunque esta última no existe en nuestro medio, aún no ha sido erradicada a nivel mundial.

Desde el punto de vista clínico, las encefalitis virales pueden debutar con cambios de personalidad pero las alteraciones psiquiátricas son menos frecuentes y no suelen cursar con psicosis ni alucinaciones⁸. Por otra parte, la progresión hacia trastornos del movimiento de tipo extrapiramidal señala el diagnóstico de encefalitis anti-NMDAR¹⁸. El diagnóstico etiológico definitivo se hace por detección de antígenos virales por PCR o cultivo.

Actualmente se considera a las encefalitis virales como la causa más frecuente de encefalitis; sin embargo, cada vez existen más casos de encefalitis anti-NMDAR, desconociéndose su incidencia real. Hay trabajos que sugieren que esta última podría tener una incidencia mayor²⁸.

La rigidez muscular, la hipertermia con inestabilidad autonómica y los niveles elevados de CPK con rabdomiólisis en pacientes tratados con medicación antipsicótica, orientan al diagnóstico de síndrome neuroléptico maligno (SNM). Sin embargo, estos síntomas también se presentan en las encefalitis anti-NMDAR que no han sido tratadas con dichos fármacos^{7, 11, 18}. Clínicamente, en la encefalitis anti-NMDA, estos síntomas ocurren en el contexto de un cuadro más amplio que incluye generalmente convulsiones y movimientos anormales¹⁸.

Se demostraron múltiples mecanismos involucrados en la hipertermia, la cual resulta de la combinación de

factores tales como: reacción de respuesta de fase aguda (debido a infección aguda); hipertermia inducida por *stress* y agitación; ejercicio físico; alteración del flujo sanguíneo cutáneo con compromiso en la producción de sudor (en casos de bloqueo muscarínico, deshidratación o falla cardíaca)^{20, 21}.

En nuestra serie, el aumento de CPK resultó un hallazgo frecuente (presente en cinco pacientes). En todos los casos los niños se encontraban bajo tratamiento antipsicótico. En dos de ellos los valores fueron mayores de 3700 UI/l (X 23) y fueron tratados con suspensión de la medicación, hiperhidratación y tratamiento con dantroleno.

Históricamente, las encefalitis agudas y subagudas sin rescate de germen con manifestaciones psiquiátricas, convulsiones, compromiso de la conciencia y síntomas extrapiramidales se identificaron como encefalitis límbica (cuando predominaban los primeros) o encefalitis letárgica (cuando predominaban los últimos). En nuestro servicio, en el año 2006, Arroyo y col, publicaron una serie de pacientes con encefalitis letárgicas de etiología desconocida; recibieron tratamiento inmunomodulador con buena evolución. En ese momento aún no se reconocía a la encefalitis anti-NMDAR como entidad definida²². Otros pacientes con sintomatología similar fueron denominados descriptivamente con distintos títulos; por ej: encefalitis juvenil no herpética aguda, encefalitis aguda con crisis parciales refractarias, síndrome autístico adquirido reversible en encefalitis aguda en niños, etc. En algunos pacientes inicialmente diagnosticados con estos términos se demostraron anticuerpos anti-NMDAR^{11, 16, 18}. En el año 1996, fue publicado por nuestro servicio el caso de una paciente con cambio abrupto de personalidad, síntomas psiquiátricos y movimientos extrapiramidales que fue denominado como disfunción del hemisferio cerebral derecho, con buena respuesta al tratamiento con corticoides y resolución completa de la sintomatología²³.

Actualmente es aceptado que un grupo de pacientes con encefalitis límbicas y con encefalitis letárgicas son mediadas por anti-NMDAR. Respecto a las encefalitis límbicas, la caracterización del cuadro clínico con el desarrollo en fases predecibles ya descrita, orienta a esta etiología. El reconocimiento de los anticuerpos contra el receptor de NMDA (antígeno de superficie) y su habitual buena respuesta al tratamiento inmunomodulador modificó favorablemente el pronóstico de este grupo de pacientes^{3, 24}. A diferencia de otras formas de encefalitis límbica, como ya se ha comentado, la asociación con tumores es variable. Dentro de nuestra serie, un niño se presentó con convulsiones focales, epilepsia parcial continua y alteraciones psiquiátricas. No presentó movimientos extrapiramidales. Si bien no presentó signos inflamatorios en el LCR, las bandas oligoclonales mostraron una respuesta autoinmune del SNC. La neuroimagen demostró señal hiperintensa temporal izquierda en secuencia FLAIR. En el laboratorio se constató hiponatremia. Este

paciente se presentó como encefalitis límbica descrita clásicamente (caso N° 3).

En relación a las encefalitis letárgicas, se describen tres formas clásicas de presentación: mutismo aquinético, somnolencia-oftalmoplejía y forma hiperquinética. En el año 2009, Dale y col. demostraron en una muestra de veinte pacientes con diagnóstico de encefalitis letárgica, que diez de ellos fueron positivos para anticuerpos contra el receptor de NMDA, correspondiendo todos a la forma hiperquinética. La identificación de anticuerpos anti-NMDA en estos pacientes alerta hacia la búsqueda de tumores, lo cual no se contemplaba previamente en forma rutinaria^{11, 21}. En nuestra serie, dos niños tuvieron una forma de presentación con predominancia de síntomas extrapiramidales compatibles con el cuadro clínico de encefalitis letárgica forma hiperquinética (casos N° 2 y 9).

Con respecto al abordaje terapéutico de estos pacientes, la detección de anticuerpos contra un antígeno de membrana, como es el receptor de NMDA, los haría pasible a la buena respuesta al tratamiento inmunomodulador^{24, 27}. Los de primera línea son metilprednisolona, gammaglobulina y recambio plasmático terapéutico. El último tiene uso restringido en pediatría¹¹. En nuestra serie, dos pacientes inicialmente tratados con corticoides y gammaglobulina tuvieron buena respuesta al tratamiento de plasmaféresis (casos N° 10 y 11).

Existe un grupo de pacientes que permanecen sintomáticos a pesar de estos tratamientos. En algunos de ellos, la persistencia de títulos altos de anticuerpos anti-NMDAR en suero y LCR sugieren que debería continuarse con el mismo tratamiento. En otro grupo de pacientes, los anticuerpos permanecen aumentados exclusivamente en LCR, lo cual indicaría la necesidad de uso de medicaciones que tengan mejor pasaje a través de la barrera hematoencefálica¹¹.

En casos refractarios con síntomas graves, el tratamiento adicional con ciclofosfamida o anticuerpos monoclonales -ej.: rituximab-, o la combinación de ambos ha mostrado buena respuesta en algunos casos¹¹. De nuestros pacientes, dos persistieron con sintomatología a pesar del tratamiento inmunomodulador inicial. Ante la dificultad en la realización de anticuerpos, fueron tratados empíricamente con ciclos de gammaglobulina mensuales. En uno de ellos la sintomatología no mejoró, y recibió rituximab con ligera mejoría de los síntomas.

En términos generales, la inmunoterapia y la resección del tumor, cuando éste está presente, resulta en una mejoría sustancial o recuperación total del 75% de los pacientes.

Como en todo síndrome paraneoplásico, la presencia de anticuerpos onconeurales usualmente es predictivo de buen pronóstico y se relaciona con un estadio limitado de la neoplasia, una buena respuesta al tratamiento y mejor supervivencia^{24, 27}.

En nuestra serie, nueve pacientes tuvieron buena respuesta al tratamiento (82%): cinco presentaron recuperación completa y cuatro alteraciones conductuales/cognitivas leves. Concluimos que frente a un niño con un cuadro de encefalopatía aguda en el cual se han descartado causas infecciosas, tóxicas y metabólicas, con características clínicas compatibles con encefalitis anti-NMDAR, se debe tomar una muestra de suero para determinar dichos anticuerpos, comenzar tratamiento inmunomodulador precozmente, mientras se aguarda el resultado de anticuerpos y realizar la búsqueda de posibles tumores ocultos. Jerarquizamos el diagnóstico y tratamiento precoz dado la buena respuesta general al tratamiento cuando el mismo se realiza en forma temprana.

Debería evitarse el uso de fármacos antipsicóticos dado la suma de factores que podrían generar hipertermia, compromiso muscular y sistémico en estos pacientes. En caso de presentarlo, tratarlo en forma rápida y apropiada, con suspensión del fármaco, medidas de soporte y benzodiazepinas. La identificación de anticuerpos anti-NMDA resulta fundamental para obtener diagnóstico definitivo y continuar la búsqueda sistemática de posibles tumores asociados que, si bien son poco frecuentes en pediatría, constituirían la clave para un diagnóstico precoz y tratamiento oportuno de ambas patologías.

La determinación de anticuerpos anti-NMDAR en plasma y LCR o exclusivamente en LCR, en pacientes con pobre respuesta al tratamiento, permitiría diferenciar a los pacientes con cuadros secuelares y a aquellos con encefalitis en actividad, optimizando el tratamiento adicional o la suspensión del mismo.

Agradecimientos: Agradecemos a los integrantes del Servicio de Neurología del Hospital Prof. Dr. J. P. Garrahan que nos han facilitado información de sus pacientes y al Dr. Josep Dalmau por haber realizado el estudio de anticuerpos en LCR en un paciente.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar.

Bibliografía

1. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000; 123: 1481-94.
2. Tuzun E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist* 2007; 13: 261-71.
3. Graus F, Saiz A, Lai M, Dalmau J. Neuronal surface antigen antibodies in limbic encephalitis. *Neurology* 2008; 71: 930-6.
4. Dalmau J, Bataller L. Clinical and Immunological Diversity of Limbic Encephalitis: a model for paraneoplastic neurologic Disorders. *Hematol Oncol Clin N Am* 2006; 20: 1319-23.
5. Vedeler CA, Storstein A. Autoimmune limbic encephalitis. *Acta Neurol Scand* 2009; 120: 63-7.

6. Irani SR, Vincent A. Autoimmune Encephalitis. New Awareness, Challenging Questions. *Discov Med* 2011; 60: 449-58.
7. Florance NR, Davis RL, Lam C, et al. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor (NMDAR) Encephalitis in Children and Adolescents. *Ann Neurol* 2009; 66: 11-8.
8. Gable MS, Gavali S, Radner A 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.
9. Irani SR, Bera K, Waters P, 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.
10. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008; 12: 1091-8.
11. Florance-Ryan N, Dalmau J. Update on anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children and adolescents. *Current Opinion in Pediatrics* 2010; 22: 739-44.
12. Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, et al. Cellular and Synaptic Mechanisms of Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *The Journal of Neuroscience* 2010; 17: 5866-75.
13. Dale RC, Irani SR, Brilot F, et al. N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antibodies in Pediatric dyskinetic Encephalitis Lethargica. *Ann Neurol* 2009; 66: 704-9.
14. Saket RR, Geschwind MD, Josephson SA, et al. Autoimmune-Mediated Encephalopathy: Classification, Evaluation, and MR Imaging Patterns of Disease. *Neurographics* 2011; 16: 2-16.
15. Dhossche D, Fink M, Shorter E, et al. Anti-NMDA Receptor Encephalitis Versus Pediatric Catatonia. Letters to the Editor. *Am J Psychiatry* 2011; 7: 749-50.
16. Prüss H, Dalmau J, Harms L, et al. Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin. *Neurology* 2010; 75: 1735-9.
17. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 63-74.
18. González-Valcárcel J, Rosenfeld MR, et al. Diagnóstico diferencial en la encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA. *Neurología* 2010; 25: 409-13.
19. Arroyo HA, Bologna R. Encefalitis aguda. *Revista Neurología* 1997; 25: 912-9.
20. Gillman PK, Psych MRC. Neuroleptic Malignant Syndrome: Mechanisms, Interactions, and Causality. *Movement disorders* 2010; 12: 1780-90.
21. Anglin RE, Rosebush PI, Mazurek MF. Neuroleptic malignant syndrome: a neuroimmunologic hypothesis. *CMAJ* 2010; 18: 834-8.
22. Arroyo HA, Monges S, Ruggieri V, et al. Acute encephalopathy and basal ganglia dysfunction of unknown etiology: an encephalitis lethargica-like syndrome? *Pediatrics Neurology* 2006.
23. Arroyo HA, Scrigni A, Bin L. Disfunción del hemisferio cerebral derecho e hipocomplementemia. *Archivos Argentinos de Pediatría* 1996; 94: 49-55.
24. Ramos-Rivas M, Rojas-Velasco G, Castro-Martinez E. Encefalitis límbica paraneoplásica: una entidad de difícil diagnóstico. *Rev Neurol* 2009; 48: 311-6.
25. Dalmau J, Bataller L. Encefalitis límbica: los nuevos antígenos de membrana y propuesta de una clasificación clinicoinmunológica con implicaciones terapéuticas. *Neurología* 2007; 22: 526-37.
26. Wandinger KP, Saschenbrecker S, Stoecker W, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: A severe, multistage, treatable disorder presenting with psychosis. *Journal of neuroimmunology* 2011;231: 86-91.
27. Vincent A, Bien C. Anti-NMDA-receptor encephalitis: a cause of psychiatric, seizure, and movement disorders in young adult. *Lancet Neurol* 2008; 12: 1091-8.
28. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, et al. The frequency of Autoimmune NMDAR encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project. *Clinical Infectious Diseases* 2012; 54: 899-904.