

Encefalitis inmunomediada en un niño con antecedente de infección por SARS-CoV-2

Immune-mediated encephalitis in a child with a history of SARS-CoV-2 infection

Jhoanna Aduato Luizaga^a, Florencia Costa Almar^a, Agustina Zwirner^a, M. Lucía Fernández Polivanoff^a, Ramiro F. Suárez^a, Santiago Rossi^a, Carolina Pascual^a

RESUMEN

Las encefalitis son cuadros clínicos frecuentes en la edad pediátrica. Pueden dividirse en aquellas causadas por la infección del sistema nervioso central y en las de etiología inmunomediada (algunas de las cuales pueden ser para- o posinfecciosas).

En marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud declaró la pandemia por el coronavirus de tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2, por su sigla en inglés). Los reportes pediátricos de enfermedad por dicho agente describen una amplia gama de manifestaciones clínicas: compromiso respiratorio, gastrointestinal, síntomas neurológicos, entre otros; y el síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 (SIM-C).

Describimos el caso de un niño de 2 años con diagnóstico de encefalitis por anticuerpos antirreceptor N-metil-d-aspartato (anti-NMDAR), en quien se comprobó, mediante serología, una infección reciente por SARS-CoV-2. La presencia de marcadores serológicos positivos para SARS-CoV-2 en un paciente que presentó encefalitis por anticuerpos anti-NMDAR podría interpretarse como una asociación temporal, estableciéndose la posibilidad de que el virus haya actuado como gatillo de una enfermedad autoinmunitaria.

Palabras clave: encefalitis, encefalitis antirreceptor N-metil-d-aspartato, COVID-19, coronavirus, pediatría.

ABSTRACT

Encephalitis are frequent clinical pictures in pediatric age. They can be divided into those caused by infection of the central nervous system and those of immune-mediated etiology (some of which may be para- or post-infectious).

In March 2020, the WHO declared a SARS-CoV-2 pandemic. Pediatric reports of disease caused by this agent describe a wide range of clinical manifestations: respiratory and gastrointestinal compromise, neurological symptoms, among others; and a multisystemic inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 (MIS-C).

a. Clínica Pediátrica, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Ramiro F. Suárez: suarezramirof@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de interés: Ninguno que declarar.

Recibido: 30-6-2021

Aceptado: 26-10-2021

We describe the case of a 2-year-old boy with a diagnosis of anti-NMDAR antibody encephalitis, in whom a recent SARS-CoV-2 infection was serologically proven. The presence of positive serological markers for SARS-CoV-2 in a patient who presented encephalitis due to anti-NMDAR antibodies could be interpreted as a temporal association; establishing the possibility that the virus has acted as a trigger for an autoimmune disease.

Key words: encephalitis, anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis, COVID-19, coronavirus, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.e183>

Cómo citar: Aduato Luizaga J, Costa Almar F, Zwirner A, Fernández Polivanoff ML, et al. Encefalitis inmunomediada en un niño con antecedente de infección por SARS-CoV-2. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(4):e183-e186.

Siglas y abreviaturas

AMPA: ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico.

CASPR2: *contactin-associated protein-like 2*.

GABA: ácido γ -aminobutírico.

LG1: *Leucine-rich, glioma inactivated 1*.

NMDA: N-metil-d-aspartato.

INTRODUCCIÓN

Las encefalitis son cuadros clínicos frecuentes en la edad pediátrica que se caracterizan por una inflamación del parénquima cerebral y se manifiestan con disfunción neurológica variable. Pueden dividirse en aquellas causadas por la infección del sistema nervioso central y en las de etiología inmunomediada (algunas de las cuales pueden ser para- o posinfecciosas).¹ Se han identificado anticuerpos antineuronales intracelulares y anticuerpos contra antígenos de la membrana neuronal como causales de encefalitis inmunomediadas. El diagnóstico temprano es valioso, ya que, a pesar de su gravedad, algunos de los pacientes responden favorablemente a un tratamiento inmunomodulador precozmente instaurado, lo cual mejora su pronóstico.^{2,3}

En marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud declaró la pandemia por SARS-CoV-2. Los reportes pediátricos de enfermedad

por dicho agente describen una amplia gama de manifestaciones clínicas: compromiso respiratorio, gastrointestinal, síntomas neurológicos, entre otros; y el síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 (SIM-C).

Se presenta el caso clínico de un paciente de 2 años internado en el Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez con un cuadro de encefalitis inmunomediada y serología positiva para SARS-CoV-2. Se discuten los posibles gatillos inmunológicos y la posible asociación con el SARS-CoV-2.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 2 años de edad, sin antecedentes de relevancia, quien consultó en julio del 2020 en el hospital por cuadro de aproximadamente 15 días de evolución con caídas frecuentes, movimientos anormales de miembro superior izquierdo y lateralización esporádica de la comisura labial. Consultó previamente en otro centro hospitalario a las 48 horas del inicio del cuadro, donde fue internado por ataxia aguda. Se realizó tomografía de sistema nervioso central, fondo de ojos, laboratorio completo y tamizaje toxicológico, todos dentro de límites normales, y se indicó egreso hospitalario a las 24 horas con control ambulatorio. El paciente evolucionó afebril en todo momento, con progresiva imposibilidad de la marcha, movimientos anormales en los cuatro miembros y dificultad para la deglución, motivo por el cual consultó nuevamente y se indicó su internación en nuestra institución.

A su ingreso se constató trastorno motor (imposibilidad de la bipedestación e inestabilidad de la sedestación, movimientos coreoatetósicos en los cuatro miembros que cedían con el sueño), trastorno del lenguaje (palabras sueltas, no lograba completar una frase), episodios de llanto injustificados, irritabilidad y trastorno deglutorio (tolerancia solo a alimentos líquidos).

Al ingreso, el laboratorio no demostró alteraciones significativas, con reactantes de fase aguda dentro de los parámetros de la normalidad. Se realizó resonancia magnética nuclear (RMN) de sistema nervioso central (SNC) con contraste, sin hallazgos patológicos. En líquido cefalorraquídeo (LCR), el citoquímico no presentó alteraciones; el cultivo fue negativo y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para virus del herpes simple (VHS), citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (VEB) y enterovirus fueron negativas, descartando del diagnóstico

de encefalitis infecciosa por dichos agentes. Se ingresó muestra de LCR para estudio de bandas oligoclonales y panel de autoanticuerpos. La reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real con transcripción reversa (qRT-PCR, por su sigla en inglés) para SARS-CoV-2 en secreciones nasofaríngeas y LCR resultó negativa.

Se ampliaron estudios diagnósticos: curva de anticuerpos anti-estreptolisina O (ASTO) con valores normales, cultivo de fauces negativo y evaluación cardiológica sin alteraciones; niveles de lactato y de amonio y medio interno dentro de límites normales; coagulograma normal, inhibidor lúpico y anticuerpos antifosfolipídicos negativos; evaluación oftalmológica sin hallazgos patológicos, ceruloplasmina con valor normal y frotis de sangre periférica sin presencia de acantocitos. Con estos resultados se excluyeron los diagnósticos diferenciales de corea de Sydenham, encefalopatía de causa metabólica, síndrome antifosfolipídico, enfermedad de Wilson y neuroacantocitosis, respectivamente.

Ante la sospecha de coreoatetosis inmunomediada, inició tratamiento con metilprednisolona. Tras 48 horas presentó franca disminución de los movimientos involuntarios, dejando de manifiesto un trastorno cognitivo conductual, con desorientación, irritabilidad, conexión intermitente con el medio y episodios de fijación de la mirada. El electroencefalograma (EEG) evidenció un trazado con ritmo delta dominante y reactividad en vigilia disminuida, sin focalización, compatible con encefalitis de tipo generalizada. Con base en los cambios clínicos, el patrón electroencefalográfico y la sospecha de etiología inmunomediada, recibió 5 pulsos de metilprednisolona (30 mg/kg/día) continuando posteriormente con dosis de mantenimiento de metilprednisolona (1 mg/kg/día). A la semana de iniciado el tratamiento, el paciente presentaba mayor conexión con el medio, tolerancia a la alimentación por vía oral con líquidos, pero persistía con distonías de miembros superior e inferior izquierdos a predominio distal. Se interpretó como respuesta parcial a la corticoterapia y se indicó gammaglobulina humana por vía intravenosa 2 g/kg, con posterior mejoría progresiva del cuadro, sin movimientos anormales, sedestación con apoyo y recuperación parcial del habla.

Se recibieron resultados que informaron bandas oligoclonales positivas con patrón de tipo 2 con producción local de inmunoglobulinas y oligoclonalidad; y panel de anticuerpos

pareados en LCR y suero (NMDA, AMPA, CASPR2, LG1, GABA B), que fueron positivos para N-metil-d-aspartato (anti-NMDAR). Se confirmó así el diagnóstico de encefalitis inmunomediada por anticuerpos anti-NMDAR.

En el aspecto infectológico, las serologías virales, tomadas previo al pasaje de gammaglobulina humana, (IgM para CMV, VEB, VHS 1 y 2; y ELISA para VIH) fueron negativas a excepción de IgG anti-espiga positiva e IgM anti-espiga indeterminada para SARS-CoV-2. No hubo elementos clínicos o epidemiológicos que establecieran un posible nexo con el agente. No obstante, la presencia de anticuerpos contra un virus emergente, con escaso tiempo de circulación en el país, estableció la posibilidad de una infección reciente.

El paciente egresó tras 18 días, continuando tratamiento con metilprednisona, con buena tolerancia a la vía oral, mejoría marcada en la vocalización, con sedestación inestable y distonías leves intermitentes. Se pautó seguimiento multidisciplinario con servicios de Pediatría, Neurología, Kinesiología y Fonoaudiología.

DISCUSIÓN

La encefalitis asociada a anticuerpos anti-NMDAR es una causa frecuente de encefalitis autoinmunitaria en la edad pediátrica.² Se caracteriza por el inicio abrupto de síntomas asociados a disfunción difusa del sistema nervioso central, como psicosis, movimientos anormales y regresión motora, disfunción autonómica, alteración del habla, la memoria y el sueño; convulsiones y coma.³⁻⁵

Las enfermedades autoinmunitarias son patologías de gran complejidad clínica cuya etiología permanece aún desconocida. Entre los factores que influyen en la génesis de dichas enfermedades, se incluyen la pérdida de los mecanismos de tolerancia inmunológica, factores de susceptibilidad genética, factores inmunitarios y factores ambientales.⁶

Los primeros estudios de encefalitis anti-NMDA se describieron en pacientes jóvenes asociada a ciertas enfermedades neoplásicas. Se han propuesto otros elementos como desencadenantes del fenómeno autoinmunitario, tales como la presencia de un agente microbiológico (VHS, enterovirus) que pueda contribuir a la alteración de la tolerancia inmunitaria y al aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica a los anticuerpos. Sin embargo, en muchos de estos trastornos,

esta barrera está intacta y hay evidencias de que los autoanticuerpos son sintetizados en el SNC por las células plasmáticas que forman parte de infiltrados inflamatorios locales, cerebrales y meníngeos.^{1,7}

En el caso clínico descrito, se confirmó la etiología autoinmunitaria mediada por anti-NMDAR. Se realizaron estudios complementarios en busca del posible gatillo inmunológico. La presencia de IgG anti-espiga para SARS-CoV-2 positiva con IgM indeterminada podría tener una asociación cronológica con la presentación de la encefalitis.

La presentación de la enfermedad causada por el SARS-CoV-2 incluye desde síntomas inespecíficos leves hasta cuadros multisistémicos graves.^{8,9} Dentro de las manifestaciones neurológicas en pacientes pediátricos, se han descrito convulsiones, eventos vasculares agudos y cuadros encefalíticos.^{10,11} Al momento existen dos casos reportados de encefalitis anti-NMDAR asociada a SARS-CoV-2 en la población pediátrica. En el primero, una paciente de 23 meses presentó encefalitis autoinmunitaria NMDAR-IgG positivo en sangre y LCR, asociada a RT-PCR nasofaríngea e IgG en sangre para SARS-CoV-2 positivas, con buena respuesta a la gammaglobulina intravenosa.¹² En el segundo, un niño de 7 años fue diagnosticado de encefalitis por anticuerpos anti-NMDAR por presencia de estos en LCR, en contexto de un cuadro de ataxia, convulsiones, corea y excitación psicomotriz. La RT-PCR para SARS-CoV-2 en secreciones faríngeas resultó positiva. Presentó buena respuesta al tratamiento con metilprednisolona y gammaglobulina intravenosa.¹³

Son múltiples los reportes de casos y series que establecen una probable relación causal entre la infección por SARS-CoV-2 y el desarrollo de enfermedades autoinmunitarias. Los mecanismos principales conocidos hoy en día, por los que se desarrollarían estas manifestaciones de autoinmunidad, son, primero, la capacidad del virus de inducir una hiperestimulación del sistema inmunitario, y segundo, la semejanza entre el virus y los componentes propios del huésped.¹⁴

La presencia de marcadores serológicos positivos para SARS-CoV-2 en un paciente que presentó encefalitis por anticuerpos anti-NMDAR podría interpretarse como una asociación temporal. El antecedente de infección sería el gatillo desencadenante de la pérdida de la tolerancia inmunológica y aparición de la

enfermedad. Se requieren más reportes de casos para poder corroborar esta asociación. ■

REFERENCIAS

1. Thompson C, Kneen R, Riordan A, Kelly D, Pollard A. Encephalitis in children. *Arch Dis Child*. 2012; 97(2):150-61.
2. González-Valcárcel J, Rosenfeld MR, Dalmau J. Diagnóstico diferencial en la encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA. *Neurología*. 2010; 25(7):409-13.
3. Armangué T, Dalmau JO. Encefalitis autoinmunitaria. En: Kliegman R, Stanton B, Geme J, Schor N (Eds). *Nelson Tratado de Pediatría*. 20th ed. Barcelona: Elsevier, 2016. Págs.3034-6.
4. Morel Ayala Z, Buongermini AE, Martínez de Cuéllar C, Zacur de Jiménez M, et al. Manifestaciones Extra pulmonares de la infección por SARS-CoV-2 en Pediatría. Revisión. *Fac Cienc Méd (Asunción)*. 2020; 53(2):87-104.
5. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med*. 2018; 378(9):840-51.
6. Jandue N, González AI. Inmunopatogenia de las enfermedades autoinmunes. *Rev Méd Clín Las Condes*. 2012; 23(4):464-72.
7. Prüss H. Postviral autoimmune encephalitis: manifestations in children and adults. *Curr Opin Neurol*. 2017; 30(3):327-33.
8. Paybast S, Gorji R, Mavandadi S. Guillain-Barré Syndrome as a Neurological Complication of Novel COVID-19 Infection: A Case Report and Review of the Literature. *Neurologist*. 2020; 25(4):101-3.
9. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020; 77(6):683-90.
10. Dugue R, Cay-Martínez KC, Thakur KT, García JA, et al. Neurologic manifestations in an infant with COVID-19. *Neurology*. 2020; 94(24):1100-2.
11. Schupper AJ, Yaeger KA, Morgenstern PF. Neurological manifestations of pediatric multi-system inflammatory syndrome potentially associated with COVID-19. *Childs Nerv Syst*. 2020; 36(8):1579-80.
12. Burr T, Barton C, Doll E, Lakhotia A, Sweeney M. N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis Associated With COVID-19 Infection in a Toddler. *Pediatr Neurol*. 2021; 114:75-6.
13. Sarigecili E, Arslan I, Ucar HK, Celik U. Pediatric anti-NMDA receptor encephalitis associated with COVID-19. *Childs Nerv Syst*. 2021:1-4. [Epub ahead of print]
14. Dotan A, Muller S, Kanduc D, David P, et al. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2021; 20(4):102792.