

Encefalitis autoinmune posherpética. Caso clínico pediátrico

Dina Soriano^a, Mariano Mendoza^a, Jorgelina Vélez^b, Héctor Benavente^a, Arnoldo Grosman^{c,d} 

RESUMEN

La encefalitis por virus herpes simple (VHS) es una causa frecuente de encefalitis grave y potencialmente fatal. La encefalitis autoinmune posherpética (EAPH) afecta a un porcentaje de los pacientes que han presentado encefalitis herpética (EH) y se caracteriza por la aparición de nuevos síntomas neurológico/psiquiátricos, y/o por el empeoramiento de los déficits adquiridos durante la infección viral dentro de un lapso temporal predecible. Se produce por un mecanismo no relacionado con el VHS, sino por fenómenos autoinmunes, y es susceptible de tratamiento con inmunomoduladores.

Se presenta el caso de un varón de 5 años de edad con EAPH que requirió tratamiento inmunomodulador, de primera y segunda línea, con buena evolución y remisión de los síntomas.

Palabras clave: herpes simple; encefalitis; enfermedades autoinmunes del sistema nervioso; encefalitis antirreceptor N-metil-D-aspartato; agentes inmunomoduladores.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02941>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02941.eng>

Cómo citar: Soriano D, Mendoza M, Vélez J, Benavente H, Grosman A. Encefalitis autoinmune posherpética. Caso clínico pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(6):e202202941.

^a Neurología Infantil, Hospital Español de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ^b Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Español de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ^c Carrera de Especialización en Pediatría de la Universidad Maimónides, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ^d División Pediatría, Hospital Español de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Dina Soriano: dinasorianofranco@gmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 30-11-2022

Aceptado: 3-2-2023



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

La encefalitis por VHS es una causa frecuente de encefalitis grave y potencialmente fatal en pediatría.¹ A pesar de haber cumplido satisfactoriamente el tratamiento antiviral, hasta el 27 % de los pacientes que presentaron EH desarrolla nuevos síntomas neurológicos y/o psiquiátricos dentro de los 3 meses de haberlo finalizado.^{2,3} Inicialmente interpretados como recaídas, la mayoría de estos pacientes presenta una encefalitis inmunomediada, con anticuerpos antineuronales dirigidos contra la subunidad GluN1 del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA-R)^{3,4} en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

Se presenta el caso de un niño con diagnóstico de EAPH por anticuerpos anti-NMDA-R.

CASO CLÍNICO

Niño de 5 años de edad, previamente sano, que tres días antes de su derivación a nuestro hospital comenzó con vómitos y fiebre. Veinticuatro horas más tarde, presentó una convulsión focalizada en el hemisferio derecho con posterior generalización y evolución a estado de mal epiléptico convulsivo generalizado, que cedió con lorazepam intravenoso. Tomografía (TAC) de cerebro: normal.

Derivado a la Unidad de Cuidados Intensivos de nuestro hospital, al ingreso se encontraba subfebril y somnoliento, sin otros datos positivos al examen físico.

La punción lumbar mostró LCR límpido, incoloro, glucorraquia: 88 mg/dl (43 % de la glucemia), proteinorraquia: 22 mg/dl, lactato: 1,7 mg/dl, cloro: 115 mEq/l, células: 105/ml (93 %

mononucleares, 7 % polimorfonucleares). Recibió ceftriaxona 100 mg/kg/día y aciclovir 60 mg/kg/día.

Presentó reiteradas convulsiones tónico-clónicas generalizadas, que cedieron con dosis de carga de difenilhidantoina.

El electroencefalograma (EEG) mostró trazado basal desorganizado y lento de manera difusa. La TAC de cerebro (10.º día desde el inicio del cuadro clínico) mostró área hipodensa corticosubcortical temporal izquierda de aspecto edematoso, colapso parcial del asta anterior ventricular homolateral y ligera desviación de la línea media (*Figura 1*).

El estudio virológico de LCR por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) fue positivo para HSV tipo 1 y negativo para enterovirus y adenovirus.

La resonancia magnética nuclear (RMN) de cerebro (13.º día de evolución) mostró extensa área hiperintensa corticosubcortical fronto-temporo-occipito-insular izquierda (con compromiso del sistema límbico en secuencias T2 y FLAIR), hiperintensidad insular, peritalámica izquierda y perisilviana derecha, y facilitación en secuencia de difusión, compatible con encefalitis.

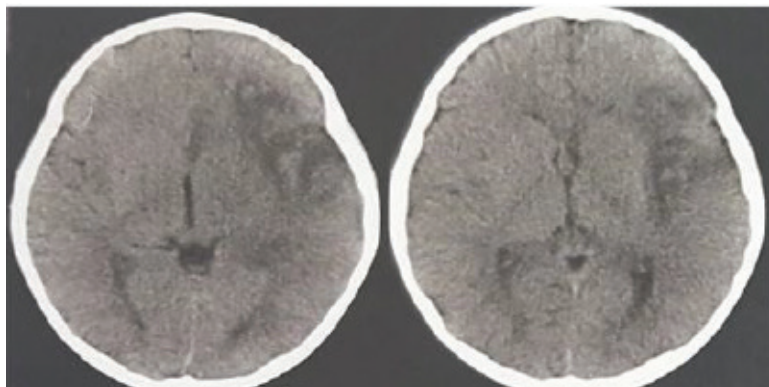
Recibió aciclovir durante 21 días con diagnóstico de encefalitis herpética (EH).

Durante la evolución, reiteró convulsiones focales con compromiso de la conciencia por lo que se inició tratamiento con levetiracetam.

Al alta, luego de 26 días de internación, el paciente presentaba trastorno del lenguaje expresivo y hemiparesia derecha, requería asistencia para deambular.

Reingresó 4 días más tarde presentando

FIGURA 1. Tomografía de cerebro



Signos de edema cerebral difuso. Área de hipodensidad corticosubcortical temporal y frontobasal izquierda.

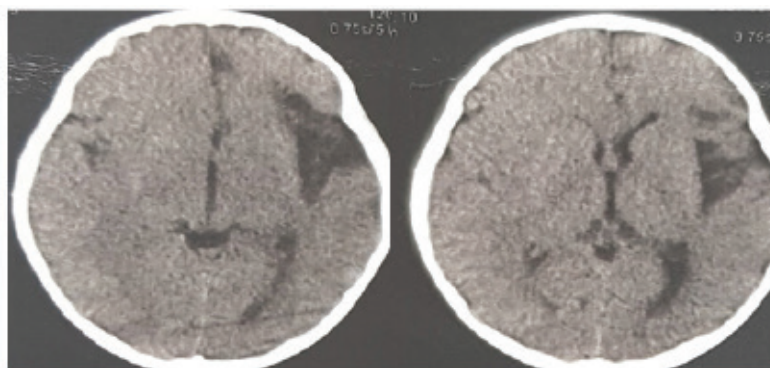
somnolencia, trastorno deglutorio y movimientos anormales (disquinesias orolinguales y coreoatetosis segmentaria) persistentes en vigilia, agregados al cuadro neurológico previo.

Se realizó nueva TAC que mostró hipodensidad secuelar temporal y frontobasal izquierda, y nueva área edematosa frontobasal derecha (*Figura 2*).

Se realizó video-EEG que mostró grave desorganización del registro basal, la presencia de espigas fronto-temporales izquierdas y movimientos anormales (coreicos y disquinéticos) en vigilia, sin correlato electroencefalográfico.

Con sospecha de EAPH, se realizó nueva punción lumbar que mostró LCR límpido incoloro, glucorraquia normal, proteinorraquia 66 mg/dl,

FIGURA 2. Tomografía de cerebro



Área hipodensa secuelar temporal y frontobasal izquierda. Nueva área edematosa frontobasal derecha.

5 células/mm³. El LCR fue negativo para VHS, enterovirus, herpes 6, varicela-zoster (por PCR) y para anticuerpos anti-AMPA-R1, AMPA-R2, CASPR2, LGI1, GABA-R por método Cell Based Assay (CBA). La determinación en LCR para anticuerpos anti-NMDA-R (CBA) fue positiva. La búsqueda para anticuerpos anti-MOG en suero fue negativa (CBA).

La RMN de cerebro (5.º día desde el reingreso) mostró hiperintensidad en T2 y FLAIR corticosubcortical en regiones frontoparieto-temporo-insular izquierda (con zonas de encefalomalacia) y frontal-temporo-insular derecha. Refuerzo giriforme sobre el hemisferio izquierdo (*Figura 3*).

Recibió gammaglobulina intravenosa 2 g/kg, distribuida en 2 días consecutivos, en dos oportunidades, y metilprednisolona 30 mg/kg/día durante 3 días, con leve mejoría del nivel de conciencia y disminución de los movimientos anormales. Se indicó rituximab 375 mg/m² semanal, 4 dosis, con recuperación del nivel de conciencia, remisión de los movimientos anormales y progresiva restauración del cuadro clínico a los déficits previos al proceso inmunomediado.

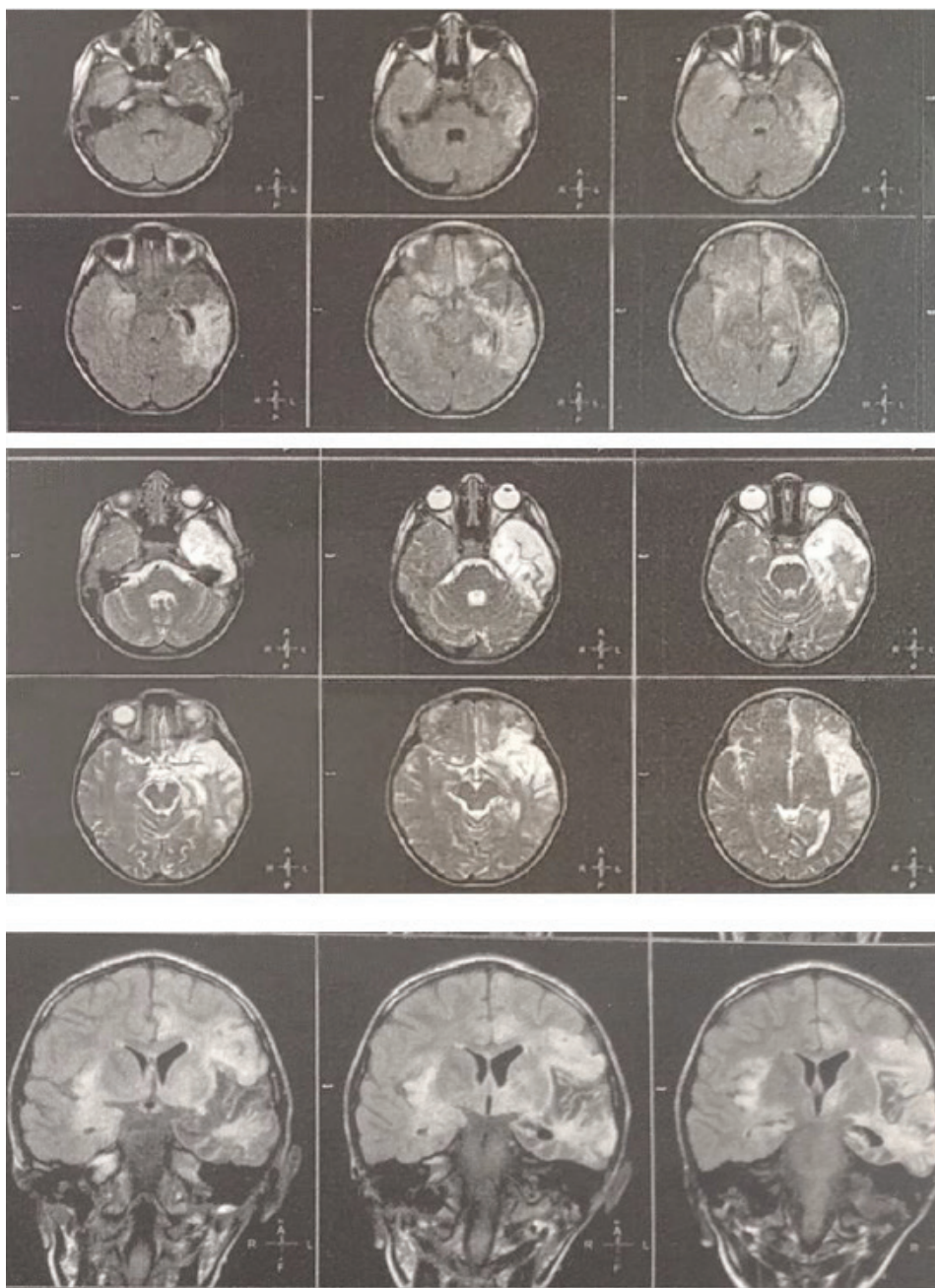
DISCUSIÓN

La EH es de curso habitualmente monofásico y presentación etaria bimodal, afecta más frecuentemente a niños y a ancianos.¹ En las últimas décadas, se reportaron pacientes que, habiendo cumplido el tratamiento antiviral, desarrollaron nuevos síntomas neurológicos/psiquiátricos²⁻⁵ dentro de los 3 meses de finalizado.^{2,3,5-9} Inicialmente interpretados como recaídas,²⁻⁵ la negatividad del LCR para VHS y la falta de respuesta al tratamiento antiviral sugirieron otros mecanismos patogénicos.^{3-5,7,8}

El hallazgo de anticuerpos contra la subunidad GluN1 del receptor para NMDA en el LCR, característico de la encefalitis por anticuerpos anti-NMDA-R, planteó la posibilidad del mecanismo autoinmune como responsable de las manifestaciones clínicas observadas.³⁻⁸

El NMDA-R es un receptor de la membrana neuronal con funciones en la transmisión sináptica y la plasticidad neuronal.^{8,10} Los procesos subyacentes a la síntesis de anticuerpos anti-NMDA-R son desconocidos. Los mecanismos postulados proponen que la infección viral por VHS determinaría, por destrucción celular directa, la exposición de antígenos neuronales al

FIGURA 3. Resonancia magnética de cerebro



Cortes axiales y coronales que muestran hiperintensidad en secuencias T2 y FLAIR corticosubcortical fronto-parieto-temporo-insular izquierda, temporo-insular y frontobasal derecha.

sistema inmune sistémico.^{6,8,9} Otras posibilidades involucran la activación no específica de células B y el mimetismo molecular por epítopes compartidos por el VHS y el NMDA-R.^{6,8,9} Es desconocida aún la contribución de factores genéticos predisponentes, aunque en algunos casos podría relacionarse con deficiencias de la

inmunidad innata mediada por el receptor TLR3 (*Toll-like receptor 3*).¹¹

La presencia de anticuerpos dirigidos contra el NMDA-R^{3,8,9,12,13} altera la expresión de este en la superficie de la membrana neuronal y afecta la función de otras proteínas sinápticas.⁶

Característicamente, los pacientes con EAPH

por anticuerpos anti-NMDA-R han completado el tratamiento antiviral, presentan PCR negativa para VHS en el LCR y los síntomas no pueden explicarse por otras complicaciones (por ejemplo: alteración del medio interno, toxicidad por fármacos o accidente cerebrovascular) o por déficits residuales por causados por la infección viral (por ejemplo: epilepsia).⁹

Puede afectar a pacientes de cualquier edad y compromete al 10-27 % de los pacientes que presentaron EH.^{3,5,7-9} Los síntomas suelen desarrollarse de manera subaguda en días o semanas con un intervalo temporal medio, entre la infección herpética y la aparición de los primeros síntomas, de 32 días (rango 7-61).^{8,9} En los niños menores de 4 años, el intervalo temporal descrito por Armangue y col. fue menor (media 26, rango 24-32 días) que en los mayores de 4 años de edad (media 43, rango 25-54 días).⁹

Las manifestaciones clínicas en niños suelen diferir de aquellas en adolescentes y adultos. En los niños más pequeños (menores de 4 años), predominan los movimientos anormales (más frecuentemente coreoatetosis y disquinesias orofaciales), las convulsiones y las alteraciones en el nivel de conciencia.^{3,4,8,9,12} En adolescentes y adultos, los cambios conductuales, las alteraciones psiquiátricas (psicosis) y el déficit cognitivo son las manifestaciones más frecuentes, en algunos casos acompañados por convulsiones.^{3,5,8,9}

El estudio del LCR es negativo para VHS 1 y 2 en todos los casos, y puede mostrar leve pleocitosis e hiperproteinorraquia.^{3,8,9}

Las imágenes de RMN muestran áreas que realzan con contraste, sugiriendo ruptura de la barrera hematoencefálica, que permitiría el ingreso al compartimento central de complemento y moléculas proinflamatorias,¹³ comparables a las halladas durante la encefalitis viral. En los controles por RMN de seguimiento a 4 meses, los pacientes que presentaron EAPH tuvieron mayor frecuencia de necrosis con lesiones quísticas.⁹

El pronóstico es sustancialmente peor que aquel descrito en las formas de encefalitis anti-NMDA-R no posherpética, posiblemente por la presencia de déficits clínicos o subclínicos relacionados con la infección viral precedente⁹ sumados a mecanismos adicionales, como la citotoxicidad mediada por complemento o por células T, que no parecen tener un rol relevante en la encefalitis inmunomediada clásica y podrían ser más relevantes en los casos de EAPH. Se requieren, igualmente, futuras investigaciones.⁹

El reconocimiento temprano y oportuno de esta complicación es crucial para su adecuado y temprano tratamiento con inmunomoduladores,^{8,9} que son efectivos en la reducción de los déficits inmunomediados y en mejorar la calidad de vida de los pacientes.^{9,14,15} El manejo de la inmunoterapia en la EAPH es similar al de la encefalitis por anti-NMDA-R no posherpética.¹⁵ La inmunomodulación de primera línea incluye los corticoides, la gammaglobulina o plasmaféresis; y los de segunda línea, al rituximab y a la ciclofosfamida entre otros.^{12,14,15}

La evidencia actual sugiere que, en los pacientes que presentaron EH, ante la aparición de nuevos síntomas debe mantenerse un alto índice de sospecha para una complicación inmunomediada tratable, como la EAPH por anticuerpos anti-NMDA-R.¹⁵ ■

REFERENCIAS

- Steiner I, Kennedy PG, Pachner AR. The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella zoster. *Lancet Neurol.* 2007;6(11):1015-28.
- Hacohen Y, Deiva K, Pettingill P, Waters P, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in post-herpes simplex virus encephalitis neurological relapse. *Mov Disord.* 2014;29(1):90-6.
- Armangue T, Moris G, Cantarín-Extremera V, Conde CE, et al. Autoimmune post-herpes simplex encephalitis of adults and teenagers. *Neurology.* 2015;85(20):1736-43.
- De Tiège X, Rozenberg F, Des Portes V, Lobut JB, et al. Herpes simplex encephalitis relapses in children: differentiation of two neurologic entities. *Neurology.* 2003;61(2):241-3.
- Schleede L, Bueter W, Baumgartner-Sigl S, Opladen T, et al. Pediatric herpes simplex encephalitis: a retrospective multicenter experience. *J Child Neurol.* 2013;28(3):321-31.
- Prüss H, Finke C, Hölte M, Hofmann J, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis. *Ann Neurol.* 2012;72(6):902-11.
- Sutcu M, Akturk H, Somer A, Tatli B, et al. Role of Autoantibodies to N-Methyl-d-Aspartate (NMDA) Receptor in Relapsing Herpes Simplex Encephalitis: A Retrospective, One-Center Experience. *J Child Neurol.* 2016;31(3):345-50.
- Armangue T, Leyboldt F, Málaga I, Raspall-Chaure M, et al. Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity. *Ann Neurol.* 2014;75(2):317-23.
- Armangue T, Spatola M, Vlasea A, Mattozzi S, et al. Frequency, syndromes, risk factors, and outcome of autoimmune encephalitis following herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and a retrospective analysis of cases. *Lancet Neurol.* 2018;17(9):760-72.
- Lau CG, Zukin RS. NMDA receptor trafficking in synaptic plasticity and neuropsychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci.* 2007;8(6):413-26.
- Armangue T, Baccells B, Vlasea A, Petit-Pedrol M, et al. Toll-like receptor 3 deficiency in autoimmune encephalitis post-herpes simplex encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019;6(6):e611.
- Armangue T, Titulaer MJ, Málaga I, Bataller L, et al. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis-clinical

- analysis and novel findings in a series of 20 patients. *J Pediatr*. 2013;162(4):850-6.e2.
13. Al-Obaidi MMJ, Bahadoran A, Wang SM, Manikam R, Raju CS, Sekaran SD. Disruption of the blood brain barrier is vital property of neurotropic viral infection of the central nervous system. *Acta Virol*. 2018;62(1):16-27.
 14. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, et al. Treatment and prognostic factors for long term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12(2):157-65.
 15. Nosadini M, Thomas T, Eyre M, Anlar B, et al. International Consensus Recommendations for the Treatment of Pediatric NMDAR Antibody Encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8(5):e1052.