

Autoimmune encephalitis-limbic encephalitis. A clinical case

Encefalitis autoinmune-encefalitis límbica. Caso clínico

María Claudia Ortega-López,¹ Abel Valderrama-Cisneros,¹ Angie Sanabria-Cruz¹

Abstract

Background: Autoimmune encephalitis occurs as a subacute condition with a strong infectious association in children. In the last 20 years, the frequency of non-infectious cases has increased significantly

Clinical case: A previously healthy eight-year-old male child with normal neurodevelopment, without a history of consanguinity, manifested progressive neurological deterioration with autoimmune encephalitis-limbic encephalitis up to hypothalamic dysfunction.

Conclusion: In the mentioned case, it was documented that an inborn error of the immune system generated a severe neurological clinical picture, with permanent and irreversible damage, secondary to lack of immunological memory in the broad clinical context of a common variable immunodeficiency.

Key words: Neurological impairment; Inborn error of the immune system; Common variable immunodeficiency; Autoimmune encephalitis; Limbic encephalitis; Children

Este artículo debe citarse como: Ortega-López MC, Valderrama-Cisneros A, Sanabria-Cruz A. Encefalitis autoinmune-encefalitis límbica. Caso clínico. Rev Alerg Mex. 2020;67(3):297-304

ORCID

María Claudia Ortega-López, 0000-0002-0644-6711; Abel Valderrama-Cisneros, 0000-0002-9822-3899; Angie Sanabria-Cruz, 0000-0002-5777-1506

¹Hospital Infantil Universitario de San José, Bogotá, Colombia

Correspondencia: María Claudia Ortega-López.
mcol19@yahoo.com

Recibido: 2020-03-15
Aceptado: 2020-06-15
DOI: 10.29262/ram.v67i3.770



Resumen

Antecedentes: La encefalitis autoinmune se presenta como un cuadro subagudo con fuerte asociación infecciosa en los niños. En los últimos 20 años, la frecuencia de casos no infecciosos ha aumentado de manera significativa

Caso clínico: Niño del sexo masculino de ocho años de edad previamente sano con neurodesarrollo normal, sin antecedente de consanguinidad, en quien se manifestó deterioro neurológico progresivo, desde encefalitis autoinmune-encefalitis límbica hasta disfunción hipotalámica.

Conclusión: En el caso referido se documentó un error innato del sistema inmunológico que generó cuadro clínico neurológico severo, con daño permanente e irreversible secundario a falta de memoria inmunológica en el contexto clínico amplio de una inmunodeficiencia común variable.

Palabras clave: Deterioro neurológico; Error innato del sistema inmunológico; Inmunodeficiencia común variable; Encefalitis autoinmune; Encefalitis límbica; Niños

Antecedentes

Las urgencias neurológicas que reúnen la constelación de síntomas, alteraciones del estado de conciencia, síntomas neuropsiquiátricos, movimientos anormales, deterioro del lenguaje, disautonomías, cefalea, vómito o crisis convulsivas alertan al médico¹ y suponen que existe daño severo en el sistema nervioso central. El síndrome encefálico implica un proceso inflamatorio del parénquima cerebral que se manifiesta como un conjunto de síntomas y signos con disminución o alternancia del nivel de conciencia, que suele prolongarse por más de 24 horas. Este escenario está relacionado con causas agudas metabólicas, tóxicas e infecciosas, siendo esta última la más común, vinculada a déficit temporal o permanente según el agente etiológico.^{2,3}

La encefalitis autoinmune se presenta como un cuadro subagudo con fuerte asociación infecciosa en los casos pediátricos. Sin embargo, en los últimos 20 años la frecuencia de casos no infecciosos ha aumentado de manera significativa.⁴ Por evolución tórpida del paciente, susceptibilidad mayor a infección y autoinmunidad, se sospecha causa posible por lesión inmunológica. Se estudian los compartimientos de respuesta humoral y celular.

Caso clínico

Niño de ocho años tres meses, natural y procedente de Bogotá, Colombia. Fue hospitalizado por cuadro clínico de cinco días de evolución de astenia, adinamia,

hiporexia, somnolencia, cefalea global de intensidad severa, vómito en proyectil (siete episodios), diplopía horizontal y necesidad de asistencia para la marcha.

Sin antecedentes patológicos de relevancia, neurodesarrollo normal, en el ámbito escolar con buen desempeño, sin trastornos del sueño. El paciente mostró reacción adversa a cefalexina y amoxicilina. Poseía esquema de vacunación completo. Sin antecedentes familiares de inmunodeficiencias o enfermedades autoinmunes, enfermedades neurológicas progresivas o muertes inexplicables. No existían antecedentes de consanguinidad ni endogamia.

Examen neurológico de ingreso

A la hospitalización, el paciente se encontraba alerta, orientado en tiempo, espacio y persona; seguía órdenes complejas, su lenguaje era adecuado en contenido y velocidad, no presentaba afasias ni agnosias. La oftalmoscopia bilateral fue normal, se observó isocoria reactiva de 3 mm, reflejo fotomotor positivo, reflejo consensual bilateral, sin oftalmoparesias. Durante la exploración negó diplopía, aunque indicó que la presentaba en forma intermitente. Se observó simetría facial, lengua y úvula centradas; el paciente indicó presencia de reflejo nauseoso. La fuerza cervical se encontraba conservada, el tono y la fuerza muscular eran normales en las cuatro extremidades, reflejos normales, respuesta plantar flexora, marcha sin alteraciones, sin signos encefálicos, meníngeos o cerebelosos, ni movimientos anormales.

Evolución hospitalaria

La evolución fue tórpida a las 48 horas, con deterioro neurológico progresivo; el lenguaje se tornó incoherente, ecolálico y el estado de conciencia fluctuaba de agitación severa a somnolencia y estupor. Los movimientos de los ojos eran anormales. El paciente fue trasladado a la unidad de cuidados intensivos pediátricos, donde se registró hipertensión arterial sistémica, hipotiroidismo e hiponatremia asociada a síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y crisis convulsivas focales no provocadas. El estado neurológico evolucionó a mínima conciencia, síndrome distónico y trastorno deglutorio (gastrostomía).

Tratamiento

Consistió en corticosteroides (30 mg/kg de metilprednisolona, tres dosis), plasmaféresis (cuatro intercambios) e inmunoglobulina humana (2 g/kg de IgG intravenosa). Ante pobre respuesta se administraron

375 mg/m² de superficie corporal de rituximab (cuatro dosis) y 500 mg de ciclofosfamida (dos dosis). En el cuadro 1 se resumen los estudios de diagnóstico y tratamiento. El paciente fue egresado con manejo médico y recomendaciones de terapia física y respiratoria en casa, con diagnóstico de encefalitis autoinmune-encefalitis límbica.

Seguimiento

El paciente reingresó cuatro meses después por fiebre de ocho días de evolución asociada a tos productiva y crisis convulsiva. Por radiografía de tórax se documentó engrosamiento peribronquial bilateral con tendencia a consolidación del lóbulo superior derecho y opacidades alveolares bilaterales con predominio central y basal (ampicilina-sulbactam). El panel viral indicó positividad a influenza A y B (oseltamivir); en el cultivo del catéter central se identificó *Klebsiella oxytoca* multisensible (ampicilina-sulbactam).

Cuadro 1. Estudios ante sospecha de encefalitis autoinmune

- Imagen por resonancia magnética cerebral simple y contrastada: edema vasogénico talámico, dorsomedial y pulvinar bilateral, mayor derecho, hiperintensidad en T2 y FLAIR isointenso en T1. Difusión con restricción asociada en la misma zona, con extensión a región cingular
- Angiorresonancia: fases angiográficas normales, hiperintensidades en tálamo, compromiso en estructuras mediales sugestivo de encefalitis límbica
- Videoelectroencefalograma de seis horas: encefalopatía difusa moderada/grave. Actividad lenta focal frontal. Actividad epileptiforme temporal y fronto-centro-parietal izquierda
- PET-scan: marcador fluorodeoxiglucosa normal
- Líquido cefalorraquídeo: presión de apertura de 22 cm H₂O, leucocitos 8, glucosa 87 mg/dL, proteínas 34.45 mg/dL, ácido láctico 3.3 mmol/L
- Detección de patógenos por reacción en cadena de la polimerasa, panel meningitis FilmArray® negativo
- Anticuerpos antirreceptor NMDA negativo
- PCR *Mycobacterium tuberculosis* negativo

Perfil inmunológico de ingreso

- Inmunoglobulinas: IgE 568.3 UI (alta), IgA 1.8 g/dL (normal), IgG 6.70 g/dL (normal límite bajo), IgM 0.2 g/dL (normal límite bajo), C3 110 mg/dL, C4 23 mg/dL (normales), CH50 923.4 (normal)
- ANAS, ANCAS, antiRO-antiLA negativos
- Anticoagulante lúpico: reactivo 31.6

PET-scan = tomografía por emisión de positrones, PCR = reacción en cadena de la polimerasa, ANA = anticuerpos antinucleares, ANCAS = anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, AntiRo-antiLA = anticuerpos nucleares extractables anticuerpos antirreceptor, NMDA = N-metil-D-aspartato.

Por persistencia de fiebre durante la hospitalización se diagnosticó disfunción termorreguladora hipotalámica como secuela de la encefalitis autoinmune, dado que la temperatura corporal se modificaba con la del ambiente. Se solicitó valoración por inmunología clínica.

El perfil inmunológico indicó IgG baja (3.5), linfocitos LBCD19+ ausentes (absolutos y porcentuales), linfocitos T CD3 normales (1.953), NK normales (154), CD8 normales (1.001), CD4 normales (479-39.8 %), CD4/CD8 bajos (0.76). La prueba de citomegalovirus indicó IgG de 204 (+) y la del virus de Epstein-Barr, IgG de 4.75 (+) e IgM de 0.03. En las subclases de IgG se encontró G1 y G2 altas (16.84 y 8.73 g/L), así como G3 y G4 normales (0.8 y 0.73). También se registró linfopenia leve sostenida (830 células/ μ L) y leucocitos totales normales (5600).

Por los resultados anteriores se sospechó error innato del sistema inmunológico en órgano blanco

(sistema nervioso central), defecto en células B, falla de memoria inmunológica, por posible variante de inmunodeficiencia común variable. Se indicó inmunoglobulina intravenosa para suplir el déficit y para inmunomodulación (1 g/kg). Posterior al egreso de la segunda hospitalización se indicaron pruebas de laboratorios control cada seis meses (cuadro 2).

Discusión

En 2007, Dalmau⁵ describió un caso de encefalopatía autoinmune causada por anticuerpos antirreceptor N-metil-D-aspartato en un paciente con teratoma de ovario. Este hallazgo desató un cambio radical en el abordaje de este trastorno y significó la apertura al estudio de otros cuadros de encefalitis y su asociación con síndromes paraneoplásicos. La encefalopatía autoinmune se asocia a producción de anticuerpos contra diferentes receptores del sistema nervioso central; su ausencia no excluye la posibilidad de

Cuadro 2. Perfil Inmunológico. Tomado de la historia clínica del paciente estudiado

Marcadores celulares	Células/ μ L	%
Linfocitos B CD19+	871 (228-516)	42.3 (9.8-17.7)
IgD+/CD27-virgenes	833 (133-389)	95.6 (69.4-80.4)
IgD+/CD38+ transicionales	89	10.2
IgD-/CD38++ plasmablastos	1 (2-12)	0.2 (0.7-3.5)
CD24++/CD38++ transicionales	89 (13-36)	10.2 (4.5-9.2)
IgD-/CD27+ memoria	21 (38-74)	2.4 (12.7-24.5)
IgD+/CD27+ memoria sin cambio de isotipo	16 (22-43)	1.9 (7.5-12.4)
IgD-/CD27+ memoria con cambio de isotipo	5 (16-31)	0.5 (5.2-12.1)
Linfocitos totales CD45+	2.810	
Linfocitos totales CD3+	1.384	55.84
TCR-gamma/delta	82.03	4.05
TCR alfa/beta doble negativos	50.9	4.05
Linfocitos totales CD4+	678	25.5
Linfocitos totales CD8+	586	22
CD4/CD8	1.39	
Linfocitos totales dobles positivos	18	0.69
Linfocitos B CD19+ (confirmatoria)	537	24.6
Linfocitos totales CD16+ 56+/CD3+	171	7.8
C4	0.39 g/L	
C3	1.68 g/L	

IgM 0.31 g/L normal, IgE 201 UI/mL alto, IgG 10.12 g/L normal posinfusión cada cuatro semanas de inmunoglobulina intravenosa (cuatro ciclos).

alteración inmunológica y una prueba positiva no siempre implica un diagnóstico específico.^{2,4,6} Los criterios publicados en 2016 por Francesc Graus se exponen en el cuadro 3.⁷

No obstante, el abordaje neurológico de la encefalitis autoinmune engloba criterios clínicos, de líquido cefalorraquídeo, imágenes, cambios en el electroencefalograma, como presencia de “cepillo-delta” extremo por antirreceptor de N-metil-D-aspartato,^{8,9} por lo que se hace necesario buscar otras causas probables, como las de origen inmunológico, que puedan esclarecer la evolución clínica.

La encefalopatía límbica se caracteriza por cuadro súbito asociado a confusión, déficit de memoria, cambios de humor y, a menudo, convulsiones. El desarrollo subagudo de pérdida de memoria a corto plazo se considera el sello distintivo de este trastorno;⁷ los criterios diagnósticos se describen en el cuadro 4 y los hallazgos por imagen de resonancia magnética cerebral se aprecian en la figura 1.

En el paciente reportado no se documentó el anticuerpo antirreceptor de N-metil-D-aspartato. Sin embargo, el compromiso límbico¹ podría estar relacionado con un tipo de encefalitis antirreceptor AMPA, antirreceptor GABA_B, antirreceptor LGI1 (asociado a hiponatremia), antirreceptor CASPR2, o bien, antirreceptor dopamina-2 (compromiso de ganglios basales y movimientos anormales).

Por evolución clínica y de laboratorios se sospechó lesión inmunológica asociada a cuadro fenotípico de encefalitis autoinmune-encefalitis límbica. El perfil inmunológico indicó patrón de linfocitos B defectuoso por marcada disminución de subpoblaciones de memoria, con y sin cambio de isotipo.¹⁰

Se propuso como posibilidad diagnóstica de exclusión, inmunodeficiencia común variable con compromiso autoinmune de sistema nervioso central, hipogammaglobulinemia y disminución marcada de células de memoria, que orienta a reacción germinal insuficiente probablemente por bloqueo en la transición de células T1 a T2.¹¹

Se describe que las células pro-B derivadas de médula ósea (CD19⁻ CD10^{+/-} CD20⁻ CD22⁺ CD24⁻ vpreB-Igα^{+/-}) se diferencian a pre-B (CD19⁺ CD10⁺ CD20⁻ CD24⁺ verb⁺ Igα⁺ intracelular μ⁺) y posteriormente a células B inmaduras o transicionales (CD19⁺ CD10⁺ CD20⁺ CD24⁺⁺ IgM⁺).

Solamente de 10 a 20 % de estas células B transicionales abandonan la médula ósea, convirtiéndose en células B de transición tipo 1 (IgM^{hi} IgD⁻ CD21⁻ CD23⁺) y células B de transición tipo 2 (IgM^{hi} IgD⁻ CD21^{int} CD23⁺). Estas células B transicionales pueden convertirse en células B de zona marginal (CD27⁺ CD38⁻ IgM^{hi} IgD⁻), célula B folicular sin infección (CD27⁻ CD38⁺ IgM^{int}), diferenciándose posteriormente en célula B de memoria (plasmablasto), con cambio de isotipo (CD27⁺ CD38⁺ CD24⁺⁺ IgM⁻ IgD⁻).¹² El compartimento de las células B es muy dinámico a lo largo de la vida y los defectos de estas células pueden variar según la edad. El marcador CD19 es una glucoproteína que se expresa exclusivamente en todo el desarrollo de las células B. El recuento disminuido de los linfocitos B de memoria persiste en los pacientes con inmunodeficiencia común variable.

En este caso, documentamos un error innato del sistema inmunológico por cuadro clínico neurológico severo con daño permanente e irreversible,

Cuadro 3. Criterios diagnóstico para encefalopatía autoinmune

Cuando se cumplen los tres criterios:

1. Inicio subagudo (progresión rápida en menos de tres meses) de déficit memoria de trabajo (pérdida de memoria a corto plazo), estado mental alterado* o síntomas psiquiátricos
2. Al menos uno de los siguientes:
 - Nuevos hallazgos focales del sistema nervioso central.
 - Convulsiones no explicadas por trastorno convulsivo previamente conocido.
 - Pleocitosis en líquido cefalorraquídeo (recuento de glóbulos blancos de más de cinco celdas por mm³).
 - Imagen por resonancia magnética cerebral con características sugestivas de encefalitis.
3. Exclusión razonable de causas alternas

*Estado mental alterado definido como nivel de conciencia disminuido o alterado, letargo o cambio de personalidad.

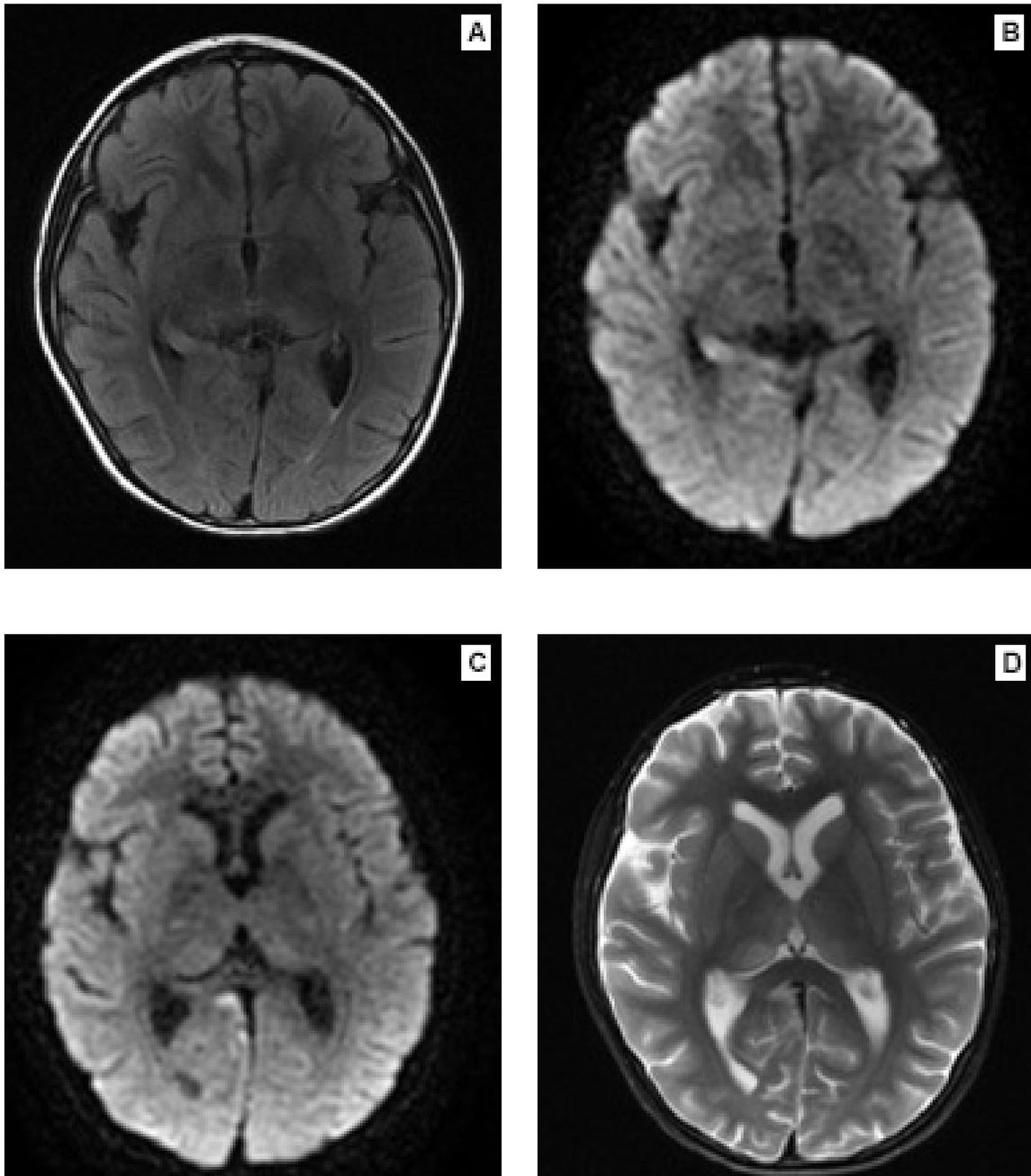


Figura 1. Imágenes de resonancia magnética cerebral. A) Corte coronal secuencia FLAIR, con hiperintensidad en región mesial derecha. B y C) Corte axial. Difusión con restricción asociada en la misma zona y extensión a región cingular. D) Corte axial T2 en el que se observa hiperintensidad con edema vasogénico a nivel pulvinar y dorsomedial del tálamo progresivo. Imágenes cortesía del Servicio de Radiología del Hospital Infantil Universitario de San José, Bogotá, Colombia.

Cuadro 4. Criterios diagnóstico de encefalitis límbica

Cuando se cumplen cuatro* de los siguientes criterios:

1. Inicio subagudo (progresión rápida en menos de tres meses) de déficit de memoria de trabajo, convulsiones o síntomas psiquiátricos que sugieren la participación del sistema límbico.
2. Anomalías cerebrales bilaterales en la resonancia magnética de recuperación de inversión atenuada por líquido, ponderada en T2 altamente restringida a los lóbulos temporales medios[†]
3. Al menos uno de los siguientes:
 - Pleocitosis en líquido cefalorraquídeo (recuento de glóbulos blancos de más de cinco células por mm³).
 - Electroencefalograma con actividad epiléptica o de onda lenta que involucra los lóbulos temporales.
4. Exclusión razonable de causas alternativas

*Si no se cumple uno de los primeros tres criterios, solo se puede hacer el diagnóstico de encefalitis límbica definitiva con la detección de anticuerpos contra proteínas de la superficie celular, sinápticas u onconeurales.

[†]El 18-fluorodeoxiglucosa (18F-FDG) PET se puede utilizar para cumplir este criterio. Los resultados de los estudios de los últimos cinco años sugieren que la imagen de 18F-FDG-PET podría ser más sensible que la imagen de resonancia magnética para mostrar un aumento en la captación de FDG en los lóbulos temporales internos de apariencia normal.

Modificado de referencia 7.

secundario a falta de memoria inmunológica por lesión de los linfocitos B en el contexto clínico amplio de una inmunodeficiencia común variable.

Conclusión

Consideramos importante informar a los médicos pediatras sobre la presencia de este tipo de enfermedades, no necesariamente relacionadas con patología oncológica, paraneoplásica o puramente infecciosa.

Debemos empezar a pensar en las enfermedades raras para que dejen de serlo. El tamizaje inmunológico se debe considerar en todo paciente con una enfermedad grave compleja de difícil resolución. La intervención especializada de un equipo multidisciplinario y el manejo correcto y oportuno desde el primer contacto pueden significar un cambio fundamental en términos de morbilidad y calidad de vida de los pacientes.

Referencias

1. Dalmau J, Graus F. Antibody-mediated encephalitis. *N Engl J Med.* 2018;378(9):840-851.
2. Sulaiman T, Salazar L, Hasbun R. Acute versus subacute community-acquired meningitis: Analysis of 611 patients. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(36):e7984. DOI: 10.1097/MD.0000000000007984
3. Erickson TA, Muscal E, Muñoz FM, Lotze T, Hasbun R, Brown E, et al. Infectious and autoimmune causes of encephalitis in children. *Pediatrics.* 2020;145(6):e20192543. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2019-2543>
4. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Luring AS, Sejvar J, Bitnun A, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis.* 2013;57(8):1114-11128. DOI: 10.1093/cid/cit458
5. Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol.* 2007;61(1):25-36. DOI: 10.1002/ana.21050
6. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain.* 2000;123(Pt 7):1481-1494. DOI: 10.1093/brain/123.7.1481

7. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016;15(4):391-404. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9
8. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology.* 2012;79(11):1094-1100. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182698cd8
9. Dalmau J, Lancaster E, Martínez-Hernández E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol.* 2011;10(1):63-74. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70253-2
10. Blanco E, Pérez-Andrés M, Arriba-Méndez S, Serrano C, Criado I, Del Pino-Molina L, et al. Defects in memory B-cell and plasma cell subsets expressing different immunoglobulin-subclasses in patients with CVID and immunoglobulin subclass deficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(3):809-824. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.02.017
11. Berrón-Ruiz L, O'Farrill-Romanillos PM, López-Herrera G, Vivas-Rosales IJ. Inmunodeficiencia común variable y su asociación con defectos en células B de memoria. *Rev Alerg Mex.* 2018;65(2):171-177. DOI: 10.29262/ram.v65i2.356
12. Szczawinska-Poplonyk A, Tapolska-Jozwiak K, Samara H. The B-cell compartment in antibody-deficient infants and young children -developing common variable immunodeficiency or transient immune maturation? *Ital J Pediatr.* 2016;42(1):71. DOI: 10.1186/s13052-016-0279-y