Rev Mex Neuroci ahora en CONACyT

Noviembre-Diciembre
Volumen 17, Año 2016 Número 6

Revista Mexicana de Neurociencia

Publicación oficial de la Academia Mexicana de Neurología A.C.

Órgano Oficial de Difusión de la AMN

Academia Mexicana de Neurología, A.C.

www.revmexneuroci.com / ISSN 1665-5044

Revista Mexicana de Neurociencia 2016; 17(6): 126-132

Reporte de caso

Juan Carlos García-Beristain,[1]
Eduardo Barragán-Pérez,[1]
Rebeca Choperena-Rodriguez [1]

Anticuerpos anti-NMDA asociados a encefalitis por virus herpes simple tipo 1 en pediatría: Reporte de un caso

Anti-NMDA antibodies associated with herpes simplex virus type 1 encephalitis in pediatrics. Case report

[1] *Departamento de Neurología. Hospital Infantil de México Federico Gómez. Ciudad de México, México.*

Resumen

Introducción: Las recaídas en pacientes con infección por VHS tipo 1 a menudo se sospechan por una reactivación viral, la cual se ha encontrado en menos del 25% de adultos y niños estudiados, también se ha sugerido que en estas recaídas pueden estar involucrados mecanismos mediados inmunológicamente. Algunas evidencias de que infecciones virales se encuentran asociadas a anticuerpos anti-NMDA en niños y adultos incrementa la posibilidad de que la inducción de anticuerpos anti-NMDA durante la infección viral puede ser responsabilidad de una segunda fase de la encefalopatía, la cual es mediada inmunológicamente.

Reporte de caso: Masculino de 13 años de edad con datos iniciales de encefalitis de origen viral: inicialmente con fiebre, crisis convulsivas y hemiparesia izquierda, lo cual se confirma mediante PCR positivo para virus herpes simple (VHS) tipo 1, a través de líquido cefalorraquídeo (LCR), recibiendo tratamiento antiviral con exacerbación de los síntomas 30 días posteriores con negativización de PCR y presencia de anticuerpos anti-NMDA en LCR con buena respuesta a terapia inmunomoduladora.

Conclusiones: Es de vital importancia establecer protocolos diagnósticos en los que se inicie la búsqueda de etiologías inmunológicas en pacientes pediátricos con encefalitis, además de establecer si puede o no existir la asociación de anticuerpos anti-NMDA con infección viral por VHS con lo cual podríamos proponer esquemas terapéuticos adecuados para estos casos.

Palabras clave

Anti-NMDA, autoinmune, encefalitis, herpes, infección, virus

Abstract

Introduction: Relapses in patients with HSV-1 infection frequently occurs by a viral reactivation which has been found in less than 25 % of adults and children studied, it has also been suggested that these relapses could involve immunologically-mediated mechanisms, some evidence that viral infections are associated with anti-NMDA antibodies in children and adults increases the possibility of induction of anti-NMDA during viral infection, and could be responsible for a second phase of immunologically-mediated encephalopathy.

Case report: A 13-year-old male with clinical course of viral encephalitis initially with fever, seizures and left hemiparesis confirmed by positive PCR for herpes simplex virus (HSV) type 1 in the cerebrospinal fluid (CSF), receiving antiviral treatment with exacerbation of symptoms 30 days later, with negativization of PCR, as well as the presence of anti-NMDA antibodies in CSF with good response to immunomodulatory therapy.

Conclusions: It is necessary to establish a diagnostic protocol to routinely search immunological etiologies in pediatric patients with encephalitis, as well as to establish the association of anti-NMDA with HSV infection, which could help to propose therapeutic regimens appropriate for these cases.

Keywords

Anti-NMDA, autoimmune, encephalitis, herpes, infection, virus

Correspondencia:
Juan Carlos García-Beristain.
Dr. Márquez #162, Colonia Doctores C.P. 06720, Delegación Cuahutémoc, Ciudad de México
Tel: 55889392.
Correo electrónico: beristainjc@gmail.com

Introducción

La encefalitis se refiere a la inflamación del parénquima cerebral asociada a disfunción neurológica, basada en hallazgos clínicos de neuroimagen y laboratorio.1 La verdadera incidencia de encefalitis resulta difícil de determinar, estudios recientes sugieren una incidencia de 5 a 10 casos por 100, 000 personas por año.1

La encefalitis por virus herpes simple (VHS) tipo 1 es una enfermedad rara y es causante de discapacidad severa o muerte en 35% de los pacientes afectados, a pesar del tratamiento con aciclovir.2 Las recaídas en pacientes con infección por VHS tipo 1 a menudo se sospechan por una reactivación viral la cual se ha encontrado en menos del 25% de adultos y niños estudiados, además se ha sugerido que en estas recaídas pueden estar involucrados mecanismos mediados inmunológicamente.3

El curso clínico de la encefalitis por herpes simple (EHS) en ocasiones se ve complicado con una recaída clínica que puede ocurrir en semanas posteriores a la infección inicial, o bien, durante la terapia antiviral. Se ha sospechado ampliamente que esta recaída puede ser secundaria a mecanismos inmunes, siendo los anticuerpos anti-NMDA los mas implicados.4 Existen evidencias que señalan que las infecciones virales que se encuentran asociadas a anticuerpos anti-NMDA en niños y adultos aumentan la posibilidad de que estos anticuerpos puedan ser responsables de una segunda fase de la encefalopatía, la cual está mediada inmunológicamente.3

Reporte de caso

Se trata de paciente masculino de 13 años de edad, sin antecedentes heredofamiliares de importancia para su padecimiento. Originario del sur de México, hábitos higiénicos y dietéticos regulares; actualmente cursa la secundaria con bajo rendimiento escolar, la madre refiere quejas por hiperactividad, sin antecedentes perinatales de relevancia, adecuado desarrollo psicomotor y tuvo varicela a los 3 años de edad sin complicaciones.

Inicia padecimiento 25 días previos a internamiento en nuestra unidad, con presencia de cefalea en región frontal tipo opresiva, sin náusea, ni vómitos, no exacerbantes; tres días posteriores refiere visión borrosa acompañada de cefalea de las mismas características y fiebre. Acude a su Hospital General correspondiente donde se documenta presencia de crisis convulsivas tónico-clónico generalizadas en 5 ocasiones, se desconoce tratamiento, cuenta con un reporte de LCR en el cual se indican proteínas 30 mg/dL, glucosa 70 mg/dL, leucocitos 12-15 mm3, eritrocitos 0 mm3, neutrófilos 12%, linfocitos 75%, iniciando tratamiento con penicilina sódica, posteriormente se agrega aciclovir 10 mg/kg/d, el reporte de TAC de cráneo realizada durante su internamiento indica zona hipodensa en región temporal derecha sugerente de infarto isquémico, motivo por el cual es enviado a valoración a nuestra unidad.

A su ingreso el paciente en regulares condiciones generales, con presencia de hemiparesia proporcionada corporal izquierda, alerta, reactivo, irritable a la exploración, tolerando de forma regular la vía oral, el LCR de aspecto incoloro, proteínas 109 mg/dL, Glucosa 50 mg/dL, leucocitos 22 mm3, eritrocitos 33 mm3, polimorfonucleares 24%, mononucleares 76%, PCR en LCR positiva para HVS tipo 1; se inicia tratamiento con aciclovir 20 mg/kg cada 8 horas por 14 días. Se realiza RMN de encéfalo en donde se reporta zona hipointensa en secuencia FLAIR región parietotemporal derecha, así como hiperintensidad contralateral, aparente zona de gliosis temporal derecha evidente en todas

las secuencias (*figura 1 y 2*). El paciente presenta mejoría clínica iniciando con movilización de hemicuerpo izquierdo, se decide egreso a domicilio. Reingresa 30 días posteriores a egreso con datos francos de desnutrición aguda, hemiparesia corporal izquierda, con mala interacción al medio, episodios del comportamiento y agresividad, irritable, no tolera la vía oral, LCR sin alteraciones, PCR para VHS negativo; se solicitan anticuerpos anti-NMDA en LCR los cuales resultan positivos. Se inicia terapia inmunomoduladora con adecuada respuesta; sin embargo el paciente persiste con hemiparesia izquierda, con adecuado control de los episodios de agitación con manejo antipsicótico, logra la alimentación enteral.

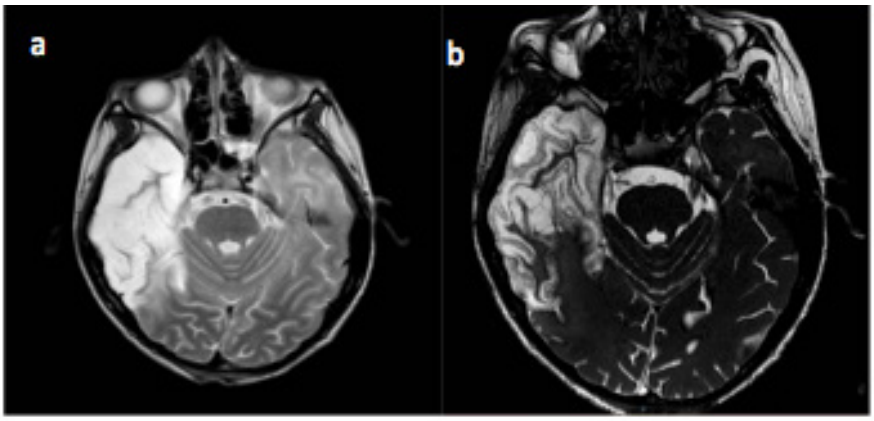

Figura 1. A) RMN corte axial donde se observa hiperintensidad en región temporo-parietal derecha en secuencia T2 e hiperintensidad temporal en sustancia blanca contralateral. B) RMN corte axial en secuencia de sustracción grasa con presencia de hiperintensidad temporo-parietal derecha

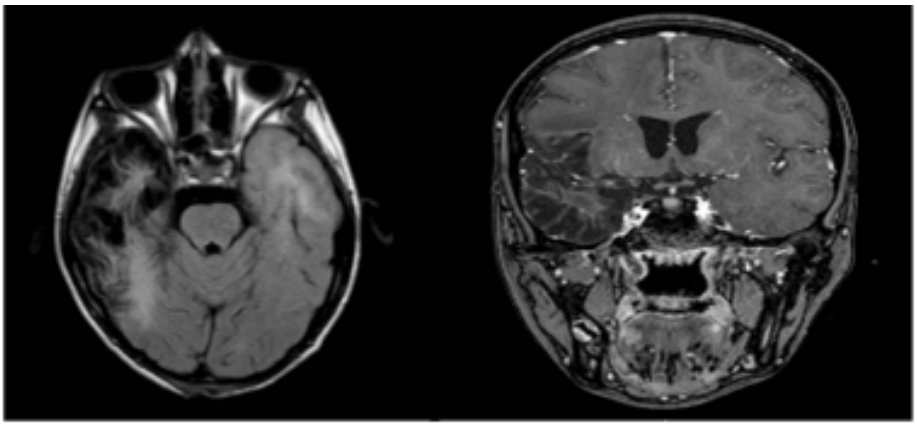

Figura 2. A) MRN corte axial secuencia FLAIR donde se observa hipointensidad en región temporo-parietal derecha con hiperintensidades predominantes en sustancia blanca ipsi y contralateral. B) Corte coronal misma secuencia que muestra hipointensidad de predominio temporal derecho sugerente de gliosis vs necrosis

Discusión

El caso reportado es de un adolescente masculino con una aparente recaída posterior a tratamiento antiviral recibido por encefalitis secundaria a VHS confirmada por PCR, sin embargo llama la atención la evolución del cuadro clínico donde en la recaída se exacerban las manifestaciones psiquiátricas, sin presencia de movimientos anormales y con respuesta posterior a terapia inmunomoduladora. Desde su descubrimiento en 2007 se han reportado más de 500 pacientes con encefalitis por anti-NMDA. Esto ocurre mucho más frecuente en mujeres jóvenes y niños; sin embargo pacientes de mayor edad también pueden encontrarse afectados.[5] Las manifestaciones clínicas asociadas a encefalitis anti-NMDA frecuentemente son psiquiátricas con cambios del comportamiento, alucinaciones y psicosis.[5]

En 2012 Pruss et. al., describieron la presencia de anticuerpos anti-NMDA en pacientes con infección por herpes virus,[6] determinando la presencia de estos anticuerpos positivos en el 30% de los pacientes durante la fase aguda de la infección por VHS tipo 1.[2] Otra serie de casos por Armangue et. al., dónde se encontraron anticuerpos anti-NMDA 4 semanas posteriores a la infección por VHS.[6] Ellos concluyen que algunos pacientes con antecedente de infección por HVS y movimientos anormales se asociaron a encefalitis anti-NMDA y que la infección por VHS puede ser un disparador para la autoinmunidad cerebral.[6] Siendo evidente la necesidad de documentar la presencia de anticuerpos anti-NMDA desde el curso agudo de la infección por herpes.

La posibilidad de encontrar anticuerpos anti-NMDA en pacientes con infección por VHS tipo 1 es más frecuente en niños y esto probablemente de debe a la maduración del sistema inmune la cual lo hace más susceptible a las enfermedades de tipo autoinmune.[2] Esto nos haría sospechar la forma en que se lleva a cabo la respuesta autoinmune secundaria al empeoramiento clínico del paciente, como lo comenta Venkatesan en su trabajo. Existe evidencia acumulada que sugiere un rol patogénico directo de los anticuerpos anti-NMDA en el SNC que se ha observado por análisis in vitro de los efectos de los anticuerpos en las neuronas de modelos animales. En el contexto de infección por VHS y anticuerpos anti-NMDA las posibilidades de mimetismo molecular y la presencia de antígenos posterior a la infección por herpes cada vez se incrementan.[1]

Reportes previos en pacientes adultos como el realizado por Leypoldt, donde describe un caso en un adulto con presencia de anticuerpos anti-NMDA asociados a una recaída por encefalitis por herpes virus, así como ausencia de anticuerpos anti-NMDA en suero de LCR durante la infección por VHS y su posterior aparición podría sugerir a esta como un factor disparador para la posterior aparición de encefalitis anti-NMDA.[7]

Resulta importante comprender que probablemente junto con el proceso infeccioso se inicie un proceso de respuesta inmune, lo cual pueda caracterizarse por inflamación persistente y respuestas inmunes directas contra antígenos del huésped. Los procesos que contribuyen al desarrollo de autoinmunidad sistémica incluyen modulación inapropiada de linfocitos CD4 T helper, modulación inefectiva de CD4 reguladores y CD8 y una señal disrreguladora de la vía inflamatoria de citosinas.[1]

En este contexto se dice que los pacientes con encefalitis anti-NMDA cambian en la forma de presentación respecto a la de los adultos y se asocia con mayor malignidad.[1-6] Los pacientes pediátricos con anti-NMDA se presentan regularmente con síntomas neuropsiquiatricos, típicamente se encuentra precedido de un síndrome de sugerencia viral con fiebre, vomito, y cefalea,6 al igual que nuestro paciente y lo que hemos logrado observar tras la experiencia donde el predominio de los síntomas psiquiátricos es evidente seguido de movimientos anormales principalmente disquinesias orolinguales.

La relación entre las infecciones virales y la autoinmunidad del sistema nervioso central es compleja y necesita de un estudio sistemático en niños con espectro de encefalitis.[3]

Conclusiones

Es de vital importancia establecer protocolos diagnósticos donde de forma habitual se inicie la búsqueda de etiologías inmunológicas en pacientes con encefalitis siguiendo la tendencia mundial, donde cada vez resulta más frecuente la presencia de anticuerpos principalmente anti-NMDA en pacientes con síndromes encefálicos, mas interesante resulta aún el continuar observando estas respuestas asociadas a procesos infecciosos documentados, donde del mismo modo existe controversia en distintas publicaciones de si puede o no existir esta asociación de anticuerpos anti-NMDA con infección viral por VHS o bien en que momento estos podrían tornarse positivos durante la evolución clínica de estos pacientes.

Lo que resulta una realidad es que la encefalitis por anti-NMDA por lo menos en la población pediátrica es una entidad que con el paso del tiempo se encuentra incrementando su prevalencia de forma exponencial, lo anterior probablemente a la facilidad actual para la realización de las pruebas, así como el mejor conocimiento de la entidad por el personal de salud. Resulta fundamental continuar documentando el comportamiento clínico de los pacientes con encefalitis creando nuevas estrategias que nos ayuden a determinar esta respuesta inmunológica durante y posterior a la infección viral, con lo que seguramente estaremos en una ruta hacia un mejor esquema terapéutico para nuestros pacientes.

Declaración de conflictos de interés
Los autores declaran que en este estudio no existen conflictos de interés relevantes.

Fuentes de financiamiento
No existieron fuentes de financiamiento para la realización de este estudio científico.

Referencias

1. Arun Venkatesan, David R Benavides. Autoimmune Encephalitis and Its Relation to Infection. Curr Neurol Neurosci Rep 2015; 15: 3.
2. Benjamin Berger, Maximilian Pytlik, Tilman Hottenrott, Oliver Stich. Absent anti-N-methyl-D-aspartate receptor NR1a antibodies in herpes simplex Virus encephalitis and varicella zoster virus infections, International Journal of Neuroscience 2016; 17: 1-9.
3. Yael Hacohen, Kumaran Deiva, Phillipa Pettingill. N- Methyl-D-Aspartate. Receptor Antibodies in Post–Herpes Simplex Virus Encephalitis Neurological Relapse. Movement Disorders 2014; 29: 1.
4. Ronny Wickström, Asa Fowler. Viral triggering of anti-NMDA receptor encephalitis in a child. An important cause for disease relapses. European Journal of Paediatric Neurology 2014; 18: 543 e546.
5. Laure Thomas, Alexandra Mailles, Virginie Desestret. Autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis is a differential diagnosis of infectious encephalitis. Journal of Infection 2014; 68: 419e425.
6. Yushvayev-Cavalier DO, Charles Nichter MD, Ramirez Zamora MD. Possible Autoimmune AssociationBetween Herpes Simplex Virus Infection and Subsequent AntieN-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: A Pediatric Patient With Abnormal Movements. Pediatric Neurology 2015; 52: 454e456.
7. Frank Leypoldt, Maarten J. Titulaer, et al. Herpes simplex virus–1 encephalitis can trigger anti-NMDA receptor encephalitis: case report. Neurology 2013; 81: 2041.

Revista Mexicana de Neurociencia, 2016; 17(6): 126-132
www.revmexneuroci.com

Diseño por:

Design Cortex
designcortex.mx