

Encefalitis Autoinmune Ac. Anti-NMDAr

Ángela Rico

Residente 3º año Servicio de Pediatría

Rai Vicente

Residente 4º año Servicio de Medicina Intensiva

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE

Septiembre 2016



Urgencias Hospital Vega Baja (09/04/16)

- Niña de 11 años y 34 kg Urgencias de Pediatría Hospital Vega Baja de Orihuela

Manifestaciones Clínicas

Fiebre (4 días)	Clínica Respiratoria
Lenguaje incoherente	Disminución del Nivel de Consciencia
Manierismos	Crisis tónico-clónica generalizada

Constantes al ingreso

T ^a 37,1 °C	SatO ₂ 98% (aa)
TA 110/70 mmHg	

Pruebas Complementarias

ASU	Glucosa 97 mg/dl; PCR 0,29; Leucocitos 7370 (71%N, 15%L); pH 7,47; pCO₂ 38,9 mmHg; HCO₃ 28,4 mmol/L; EB 4,7.
Coagulación	APTr 1; INR 1,10; Quick 77,6%.
PCR Virus	Positivo para Virus Influenza tipo B
TAC cráneo	“No se objetiva patología intracraneal aguda”
Bioquímica y Células en LCR	Proteínas: 38 mg/dl; Glucosa 70 mg/dl Leucocitos <u>550</u> (MN 99%; PMN 1%); Hematíes 14

Pediatría Hospital Vega Baja (09/04/16)

Sospecha diagnóstica

Meningoencefalitis Vírica por Virus Influenza tipo B

Pruebas Complementarias

Serología de Virus Neurotropos y Cultivo Bacteriano

Tratamiento:

Cefotaxima + Aciclovir + Oseltamivir

Empeoramiento Clínico



Urgencias de Pediatría HGUA

Planta de Pediatría HGUA

Medicina Intensiva (UCI Pediátrica)

1er Ingreso en UCI Pediátrica (UCIp) **(día 2º)** (10/04 → 15/04)

Exploración Física

Consciente y Reactiva

No obedece órdenes

Auscultación cardio-pulmonar: ø

Constantes al ingreso

TA: 130/65 mmHg

FC: 115 lpm

T^a: 38,5 °C

SatO₂: 100% (aa)

Manejo Inicial

Monitorización

Ritmo - FC - TA - SatO₂ - Diuresis/hora - T^a/hora.

Acceso Venoso

Canalización CVC Femoral derecho

Pruebas Complementarias

ASU

Urea 19mg/dl; Cr 0,60 mg/dl; **CK 1324 U/L**, PCR 0,04 mg/dl; Leucos 6,75 (**N 74,2%**)
APTT_r 0,86; INR 1,10; Quick 85%

Vega Baja

Positivo para **Virus Influenza tipo B**

PCR Virus Neurotropos (LCR), Cultivo bacteriano (LCR): Pendiente

Pediatría Alicante

Ac. Anti-NMDA (pendiente)

Ac. canales K⁺ VD (pendiente)

Tratamiento

Antibiótico

Cefotaxima + Vancomicina + Aciclovir + Oseltamivir

Antiepiléptico

Levetiracetam (30mg/kg/12h)

1er Ingreso en UCIP (10/04 → 15/04)

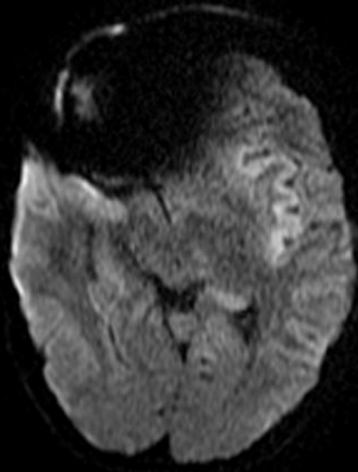
Neurológico

Consciente	Bradipsíquica
Desorientación T-E	Moviliza las 4 extremidades
Fuerza y Sensibilidad conservada	

Pruebas Complementarias

RMN
(día 3)

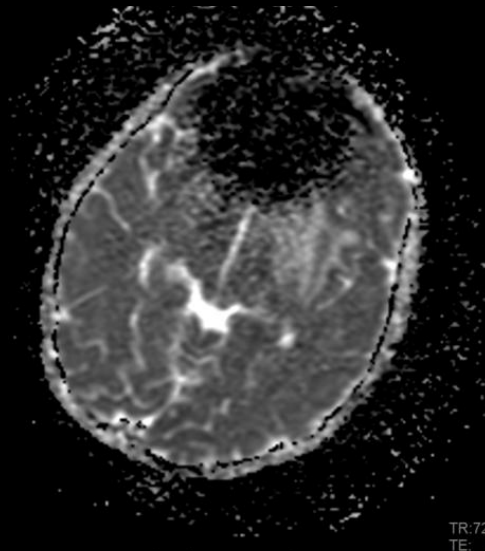
1ª RM a los 6 días del inicio del cuadro. 11/4/16



L

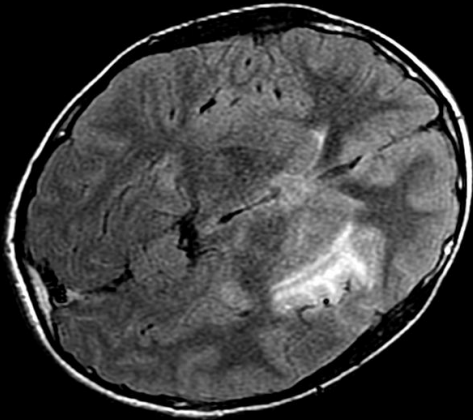
D

TR:7025.0
TE: 101.5
TI: 0.0
AI: 90.0
DIFUSIÓN



TR:724.0
TE: 101.5
TI: 0.0
AI: 90.0

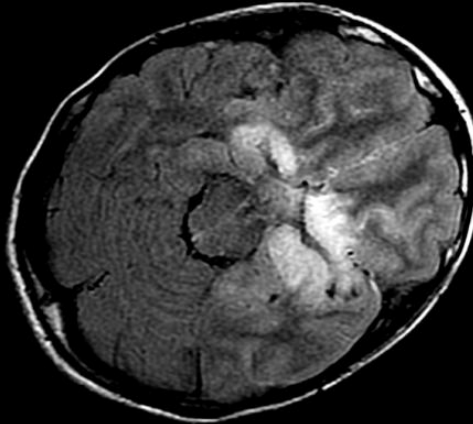
D Apparent Diffusion Coefficient (mm



L

D

TR:10002.0
TE: 181.0
TI: 2300.0
AI: 90.0
FLAIR/TR



L

D

TR:10002.0
TE: 181.0
TI: 2300.0
AI: 90.0
FLAIR/TR



L

C

TR:8220.0
TE: 107.2
TI: 0.0
AI: 90.0
T2/TSE/COR

1er Ingreso en UCIP (10/04 → 15/04)

Neurológico

Consciente	Bradipsíquica
Desorientación T-E	Moviliza las 4 extremidades
Fuerza y Sensibilidad conservada	

Pruebas Complementarias

RMN
(día 3º)

Los hallazgos en el contexto clínico de la paciente (episodio agudo) son muy sugestivos de **encefalitis probablemente por herpes simple** considero menos probable otro tipo de diagnóstico como es encefalitis límbica.

Autoinmunidad LCR (día 3)

Ac. Anti-NMDA y Ac. canales K⁺ VD negativos

EEG
(día 4º)

1. **Lentificación y desestructuración** de la actividad cerebral en vigilia
2. **Foco lento**, ocasionalmente agudo de proyección dominante hemisférica izquierda y predominio fronto-temporal, que frecuentemente se propagan a áreas contralaterales.
3. Afectación encefálica **moderado-grave** con mayor afectación fronto-temporal izquierda

PCR LCR (día 5)

VHS tipo 1 + / VHS tipo 2 - / VVZ - / VEB - (carga viral)

**Oseltamivir
Aciclovir**

Estado al Alta (día 7º)

Neurológico	Consciente, reactiva, bradipsíquica, sin crisis.
Hemodinámico	Estable sin aminas
Respiratorio	Eupneica, SatO ₂ 100% (aire ambiente)
Infeccioso	Febrícula: Aciclovir + Oseltamivir
Nefrológico	Diuresis amplias (Cr 0,87mg/dl); FG: normal
Nutrición	Tolera Vía Oral

Diagnósticos

Meningoencefalitis por Virus Herpes Simple 1

Gripe B

Nefrotoxicidad por Aciclovir



Planta de Pediatría HGUA

1er ingreso Planta Neuropediatría (15-27/04/16)

15/04

27/04

- Ingresa en planta de Pediatría procedente de UCIP
- **Diagnóstico de Encefalitis secundaria a Virus Herpes Simple**
- Bradipsiquia leve y sutil afectación memoria anterógrada
- No repite nuevas crisis: Tratamiento **Levetiracetam 30mcg/kg/día**
- Alta domiciliaria con **labilidad emocional, déficit de memoria anterógrada residual**: único tratamiento **Aciclovir** hasta completar 21 días

2º ingreso Planta Neuropediatría (15-27/04/16)

09/05

- Acude a consulta de Neuropediatría
- **Empeoramiento progresivo** en la última semana:

Labilidad emocional e irritabilidad	Desinhibición marcada
Alteraciones del suelo	Polifagia
Disartria	Alteraciones de la marcha

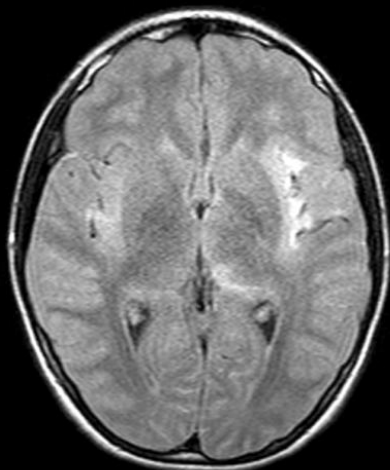
- Se decide ingreso a cargo de Neuropediatría y se instaura tratamiento con **aciclovir** ante la **sospecha de recidiva de encefalitis herpética vs encefalitis autoinmune**

2º ingreso Planta Neuropediatría (09-18/05/16)

09/05

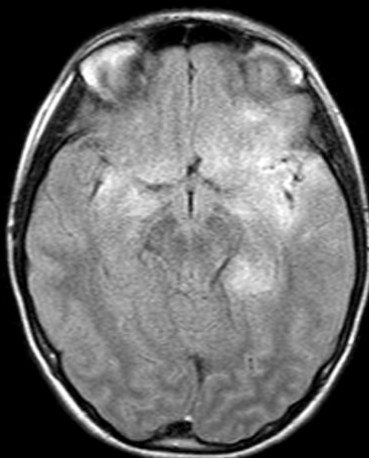
PCR LCR Herpes simple	Negativo
RMN	
Anti NMDA	

2ª RM , al mes 10/5/16, empeoramiento clínico



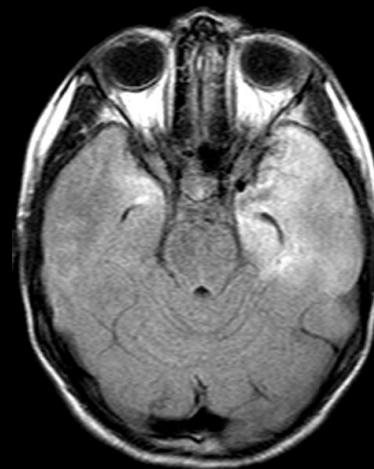
TR:7500.0
TE: 140.0
TI: 2500.0
Al: 90.0
FLAIR/TRA
03:05:00 PM

P



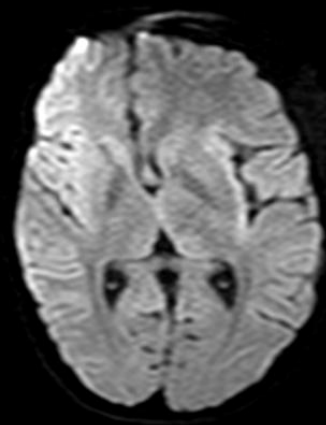
TR:7500.0
TE: 140.0
TI: 2500.0
Al: 90.0
FLAIR/TRA
03:05:00 PM

P



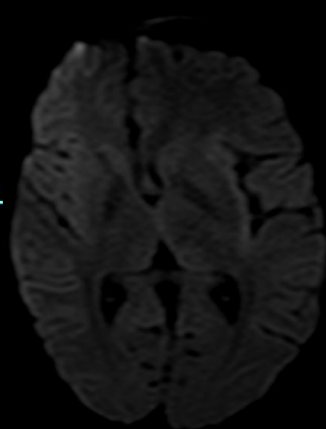
TR:7500.0
TE: 140.0
TI: 2500.0
Al: 90.0
FLAIR/TRA
03:05:00 PM

P



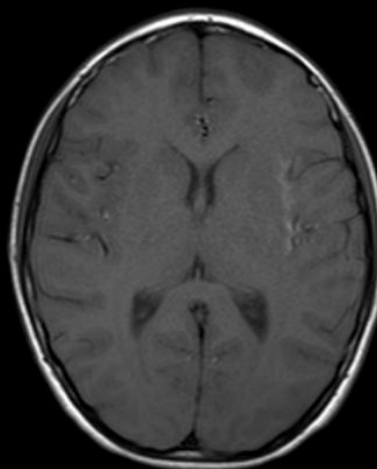
TR:3905.6
TE: 93.8
Al: 90.0
DWI
03:40:52 PM

D



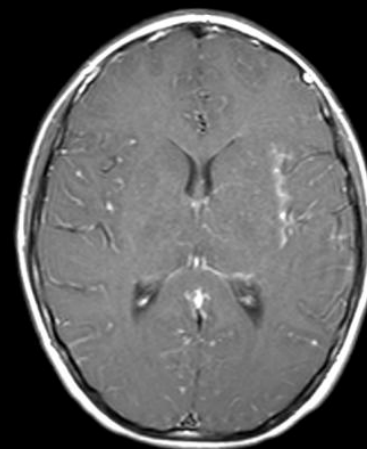
TR:3905.6
TE: 93.8
Al: 90.0
sB 1000
03:40:52 PM

P



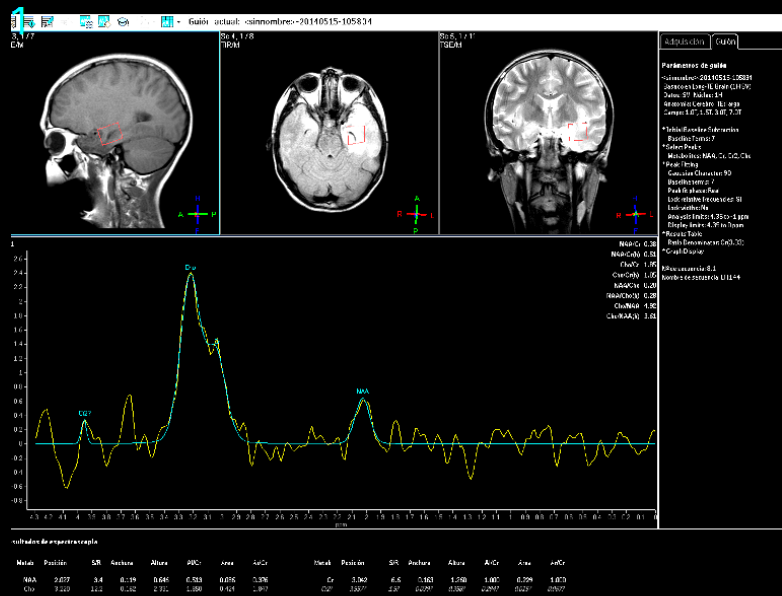
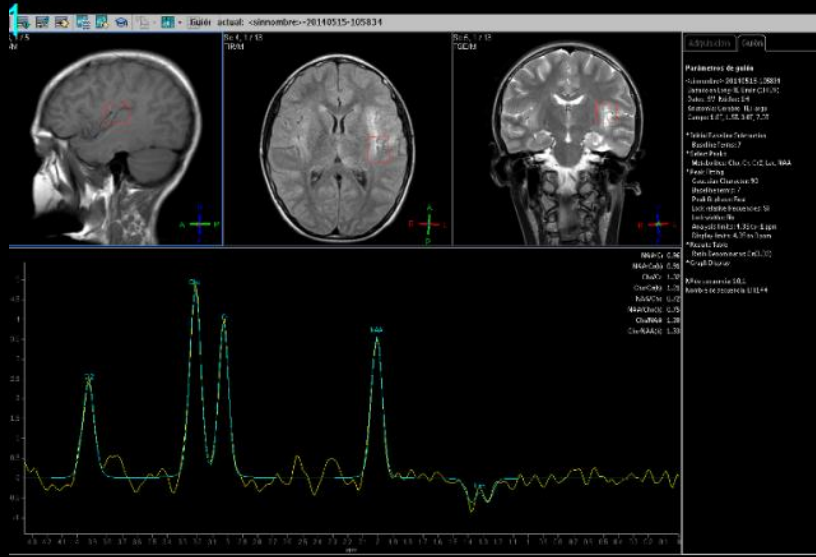
TR:395.0
TE: 15.0
Al: 69.0
T1/SE/TRA CLEA
03:40:52 PM

P



TR:395.0
TE: 15.0
Al: 69.0
GADO/TRA CLEA
03:40:52 PM

P



Análisis espectroscópico sugerente de marcado daño neuronal/axonal y fenómenos inflamatorios en las áreas muestreadas en el lóbulo temporal izquierdo. Los resultados obtenidos serían compatibles con recaída de encefalitis por virus herpes como primera posibilidad.

La posibilidad de encefalitis pos infecciosa mediada por inmunidad no podría ser descartada al 100% debido a que no se ha encontrado bibliografía al respecto.

2º ingreso Planta Neuropediatría (09-18/05/16)

09/05

PCR LCR Herpes simple	Negativo
RMN	Mayor afectación temporal bilateral con una zona hiperintensa en lóbulo de la ínsula izquierda sugestiva de necrosis laminar cortical
Anti NMDA	Positivo

2º ingreso Planta Neuropediatría (09-18/05/16)


09/05

PCR LCR Herpes simple	Negativo
RMN	Mayor afectación temporal bilateral con una zona hiperintensa en lóbulo de la ínsula izquierda sugestiva de necrosis laminar cortical
Anti NMDA	Positivo

2º ingreso Planta Neuropediatría (09-18/05/16)

09/05

11/05

- 
- Se suspende aciclovir tras PCR VHS negativa
 - Ante diagnóstico de **encefalitis autoinmune** se inicia tratamiento con **corticoterapia 20mg/kg** durante una semana con posterior descenso

2º ingreso Planta Neuropediatría (09-18/05/16)

09/05

11/05

15/05

- Se suspende aciclovir tras PCR VHS negativa
- Ante diagnóstico de **encefalitis autoinmune** se inicia tratamiento con **corticoterapia 20mg/kg** durante una semana con posterior descenso
- Debido a la no mejoría del cuadro: **Inmunoglobulinas 4mg/kg/día durante 5 días (según protocolo)**

2º ingreso Planta Neuropediatría (09-18/05/16)

09/05

11/05

15/05

17/05

- Se suspende aciclovir tras PCR VHS negativa
- Ante diagnóstico de **encefalitis autoinmune** se inicia tratamiento con **corticoterapia 20mg/kg** durante una semana con posterior descenso
- Debido a la no mejoría del cuadro: **Inmunoglobulinas 4mg/kg/día durante 5 días (según protocolo)**
- Comienza **con alteración disautnómica y disfagia progresiva** por lo que se coloca SNG y se inicia nutrición enteral (pérdida de peso 5,6kg desde el inicio de la enfermedad)

2º ingreso Planta Neuropediatría (09-18/05/16)

09/05

11/05

15/05

17/05

18/05

- Se suspende aciclovir tras PCR VHS negativa
- Ante diagnóstico de **encefalitis autoinmune** se inicia tratamiento con **corticoterapia 20mg/kg** durante una semana con posterior descenso
- Debido a la no mejoría del cuadro: **Inmunoglobulinas 4mg/kg/día durante 5 días (según protocolo)**
- Comienza **con alteración disautnómica y disfagia progresiva** por lo que se coloca SNG y se inicia nutrición enteral (pérdida de peso 5,6kg desde el inicio de la enfermedad)
- Debido a la progresión de la enfermedad ingresa **en UCIP**

2º Ingreso en UClp (día 39º) (18/05 → 14/04)

Exploración Física

Afasia, Localiza

Pupilas medias reactivas

Estereotipias: flexo-extensión del tronco

Constantes al ingreso

TA: 110/55 mmHg

FC: 123 lpm

Tª: 37,6 °C

SatO2: 100% (aa)

Manejo Inicial

Monitorización

Ritmo – FC – TA – SatO₂ – Diuresis/hora – Tª/hora.

Acceso Periférico

MSI (Nº 22) + MSD (Nº 20)

Pruebas Complementarias

ASO

Normal

Virus Neurotropos

VHS 1 -; VHS 2 -

Autoinmunidad

Ac. Anti-NMDAr +; Ac. Anti-neuronales - ; Ac. Anti-Canales K VD -

Marcadores Tumorales

Negativos

Tratamiento

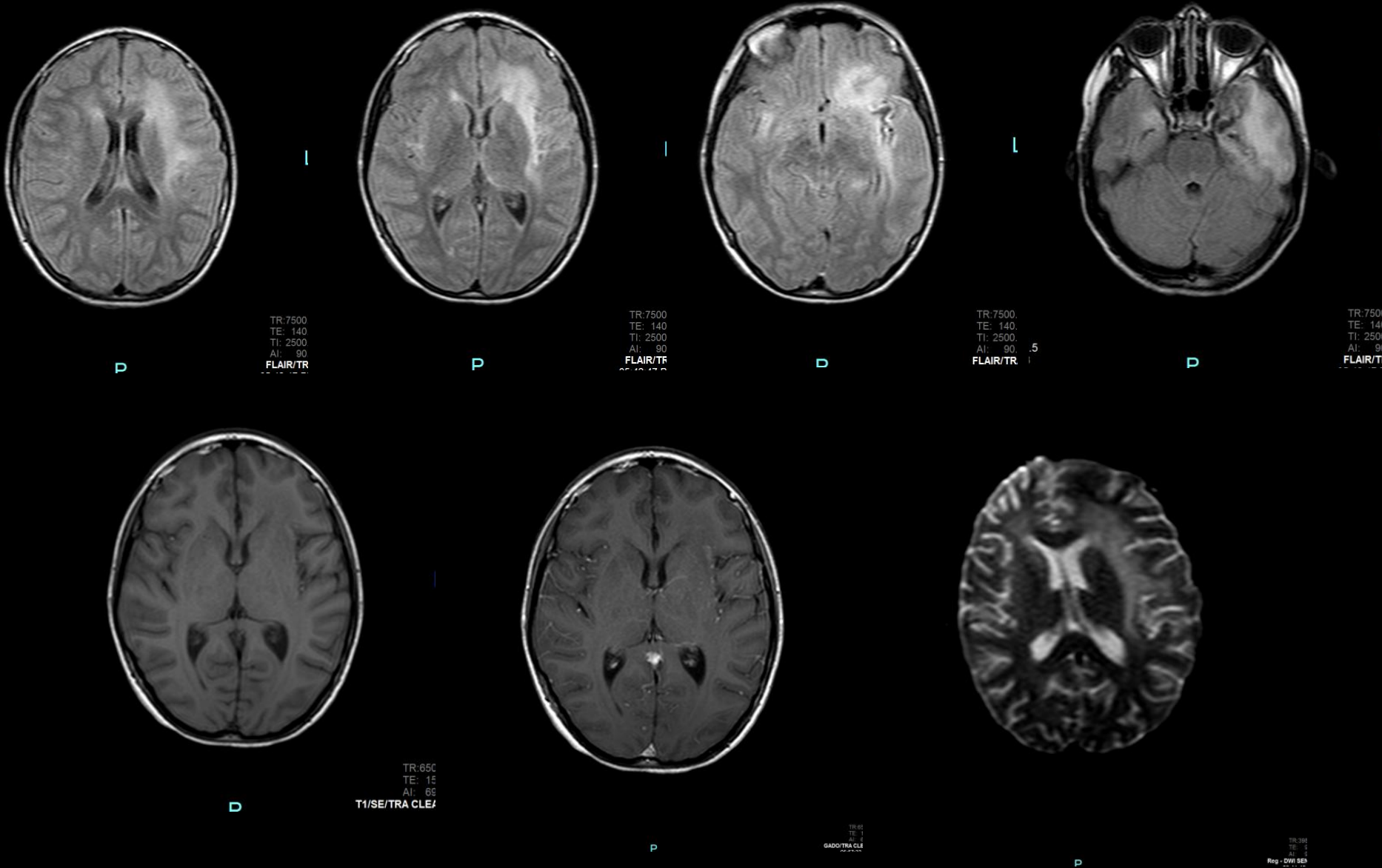
Sedación

Propofol 1% en PC durante las primeras 24 horas y control del sueño

Inmunosupresor

Metilprednisolona 1mg/kg/24h (en descenso);

3ª RM. A los 15 días (23/5/16), mala evolución.



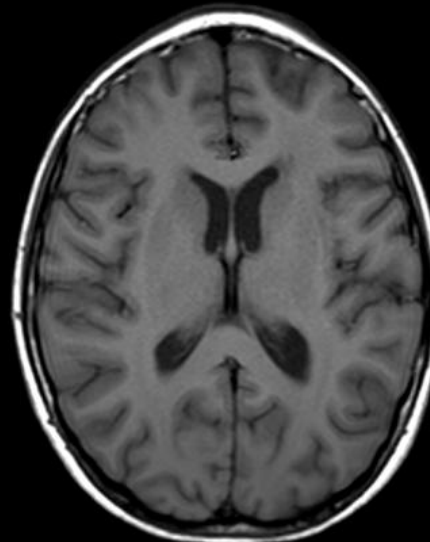
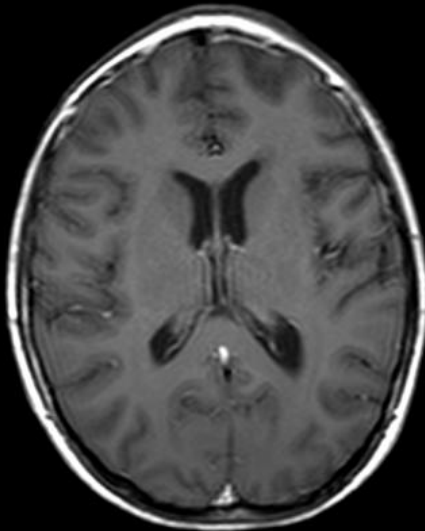
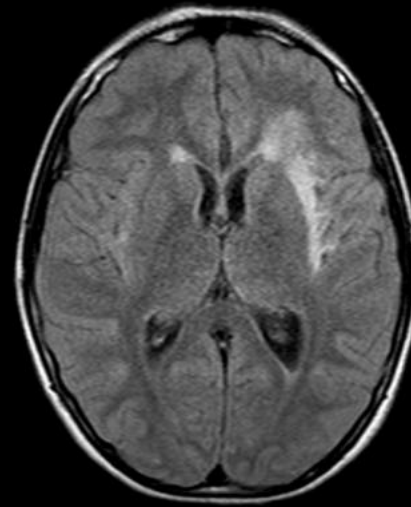
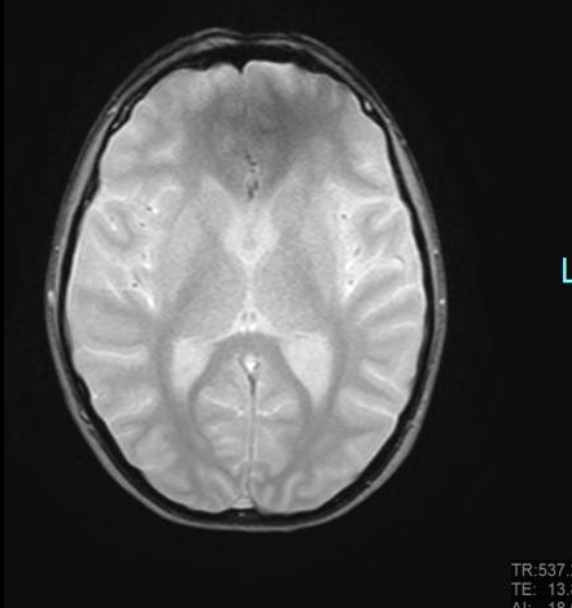
2º Ingreso en UC1p (18/05 -> 14/04)

L	M	X	J	V	S	D
23/05	24/05	25/05	26/05	27/05	28/05	29/05
P				P		
30/05	31/05	01/06	02/06	03/06	04/06	05/06
P + R			P			
06/06	07/06	08/06	09/06	10/06	11/06	12/06
P + R		P		RMN		
13/06						
P + R						

Sin efectos secundarios

P	Plasmaféresis
R	Rituximab

4ª RM. 10/06/2916, 2 meses desde inicio del cuadro. Control



Estado al Alta (día 71º)

	Ingreso	Alta
Neurológico	Afasia	Lenguaje incoherente
	Localiza al dolor	Obedece órdenes sencillas
	Estereotipias	
Hemodinámico	Estable sin aminas	
Respiratorio	Eupneica, SatO ₂ 100% (aire ambiente)	
Infeccioso	BAC (S. epidermidis) → Afebril, sin tratamiento antibiótico	
Nefrológico	Diuresis amplias (Cr 0,37mg/dl); FG: normal	
Nutrición	Nutrición Enteral (disfagia) → Tolera Nutrición Oral	

Diagnósticos

Encefalitis Autoinmune Anti-NMDA

Bacteriemia Asociada a Catéter por S. epidermidis

3º ingreso Planta Neuropediatría (14/06/16-11/07/16)

14/06

11/07

- Ingresa en planta procedente de UCIP
- Presenta **ausencia del lenguaje, sin conexión con el medio**
- **Espasticidad y hemiparesia derecha**

3º ingreso Planta Neuropediatría (14/06/16-11/07/16)

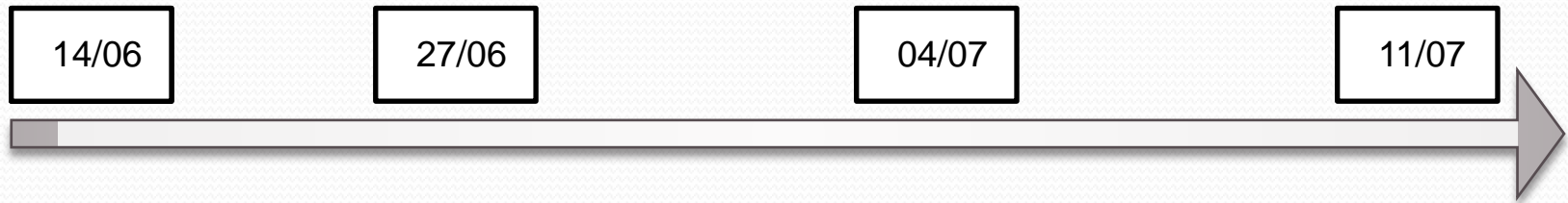
14/06

27/06

11/07

- Ingresa en planta procedente de UCIP
- Presenta **ausencia del lenguaje, sin conexión con el medio**
- **Espasticidad y hemiparesia derecha**
- Se observa **empeoramiento a nivel cognitivo** (no reconoce a nadie y no habla).
- Ante sospecha de **recaída VS evolución fluctuante de la enfermedad:**
decidimos administrar una dosis de **Rituximab**, previamente solicitamos poblaciones linfocitarias CD20 que informan como ausentes, por lo que no se repita nueva dosis

3º ingreso Planta Neuropediatría (14/06/16-11/07/16)



- Debido a la **lenta mejoría** se decide iniciar tratamiento con **prednisolona a 2mg/kg/día**
- Evoluciona de manera **progresiva y lenta exceptuando el mutismo, el déficit de comunicació y alteración de la conducta**
- Alta hospitalaria en tratamiento con **clobazam y prednisolona**

Evolución en CCEE Neuropediatría (11/07/14/09/16)

11/07

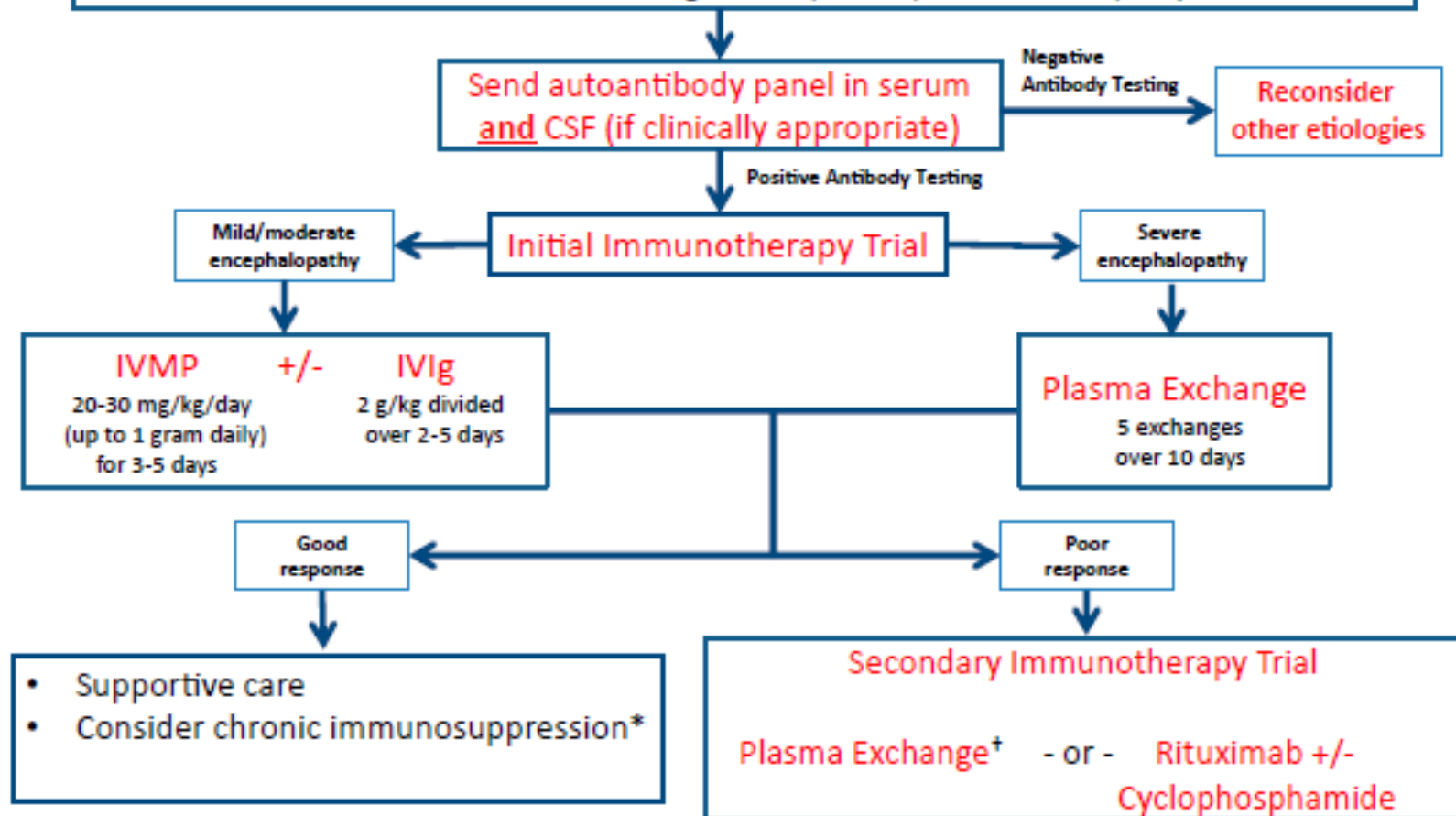
14/09

Déficit de la comunicación y ausencia del lenguaje	Obedece órdenes sencillas
No fija la mirada	Come y duerme bien
Labilidad emocional	Agitación

- En seguimiento por Clínica UNER
- En tratamiento con **Depakine, clobazam y corticoides**
- Ha sido vista en H. Sant Joan: ante escasa mejoría a nivel cognitivo-conductual se decide **iniciar 3ª línea de tratamiento con Ciclofosfamida + inmunoglobulinas + corticoides**

Suspicion for autoimmune encephalitis based upon:

- Acute or subacute onset of symptoms
- Evidence of CNS inflammation by :
 - a) CSF analysis (lymphocytic pleocytosis, elevated oligoclonal bands, or IgG index) and/or
 - b) MRI and/or c) neuropathology
- Supportive ancillary testing (e.g., suggestive EEG pattern, elevated CSF neopterin)
- Exclusion of other causes - including infection, trauma, toxic-metabolic, neoplasm



Encefalitis Autoinmune Ac. Anti-NMDAr

Ángela Rico

Residente 3º año Servicio de Pediatría

Rai Vicente

Residente 4º año Servicio de Medicina Intensiva

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE