CASOS CLÍNICOS

PLASMAFÉRESIS TERAPÉUTICA EN PACIENTE PEDIÁTRICO CON ENCEFALITIS AUTOINMUNE

THERAPEUTIC APHERESIS IN PEDIATRIC PATIENT WITH AUTOIMMUNE ENCEPHALITIS

Ballón-Cossío David[1], Riveros-Morón Astrid[2], Choque-Condori Diana[3], Quispe-Llanos Marianela[4], Condemayta-Soto Roger[5], Aguilera-Avendaño Vladimir[6].

1. Médico medicina transfusional - Hospital del Niño "Dr. Ovidio Aliaga Uría".
2. Oncóloga pediatra - Hospital del Niño "Dr. Ovidio Aliaga Uría".
3. Hematóloga pediatra-Hospital del Niño "Dr. Ovidio Aliaga Uría".
4. Responsable de Licenciadas de oncohematología-Hospital del Niño "Dr. Ovidio Aliaga Uría".
5. Neurólogo Pediatra-Hospital de Especialidades Materno Infantil, C.N.S., La Paz
6. Intensivista Pediatra-Hospital del Niño "Dr. Ovidio Aliaga Uría".

Autor para correspondencia: Dr. David Ballon Cossio, C/ Mayor Subieta N° 100 Miraflores, ciudad La Paz - Bolivia, david.balloncossio@gmail.com

RESUMEN

La encefalitis autoinmune es un cuadro con una expresión neuropsiquiátrica especialmente en pediatría, aunque existen diversas opciones de tratamiento, otras alternativas terapéuticas se relacionan con procedimientos que pueden tener un mayor beneficio para el paciente, como es la plasmaféresis. Este procedimiento, representa una de las terapias de primera línea en este padecimiento. Hace poco se cuenta con la disponibilidad de estos equipos, motivo por el cual describimos este primer procedimiento en pediatría a nivel Bolivia describiendo el manejo en un paciente con encefalitis autoinmune.

PALABRAS CLAVE: pediatría, plasmaféresis terapéutica, encefalitis autoinmune.

ABSTRACT

Autoimmune encephalitis is a condition with a neuropsychiatric expression, especially in pediatrics, although there are various treatment options, other therapeutic alternatives are related to procedures that may have a greater benefit for the patient, such as plasmapheresis. This procedure represents one of the first line therapies in this condition. This equipment has recently become available, which is why we describe this first procedure in pediatrics at the Bolivian level, describing the management of a patient with autoimmune encephalitis.

KEY WORDS: *pediatric, therapeutic apheresis, autoimmune encephalitis*

INTRODUCCIÓN

La Encefalitis Autoinmune (EA) representa un grupo de enfermedades inflamatorias cerebrales cuyo mayor conocimiento incrementó su diagnóstico[(1)]. En el caso de la población pediátrica, se relaciona con síntomas neuropsiquiátricos de aparición aguda o subaguda (< 3 meses) debido a una respuesta inmune anormal subyacente del Sistema nervioso central. La mayoría de EA se asocian con anticuerpos dirigidos hacia antígenos intracelulares, receptores sinápticos, canales de iones y otro tipo de proteínas de la superficie celular [(1)], dentro de este grupo de autoanticuerpos, los más comunes en edad pediátrica se encuentran dirigidos contra: el receptor N-metil-D-aspartato (NMDAR), anticuerpos antiglicoproteína de la

mielina de oligodendrocitos y anticuerpos contra el ácido glutámico decarboxilasa 65[2].

Tras descartar una etiología infecciosa (bacteriana, viral o micótica) la causa más frecuente de encefalitis [3], se debe sospechar en otras entidades, dentro de las cuales se incluye la etiología autoinmune a partir de los criterios descritos en el **Cuadro N° 1**. El diagnóstico definitivo en EA se obtiene a partir la identificación de autoanticuerpos contra una de las variedades relacionadas con EA, a la fecha se han descrito más de 15[3], sin embargo, por la limitación a realizar esto estudios en la mayoría de los centros, no es un requisito indispensable para considerar el inicio de tratamiento antes una alta probabilidad diagnóstica. El tratamiento actualmente incluye metilprednisolona y/o inmunoglobulina intravenosa, plasmaféresis, rituximab, ciclofosfamida, metotrexate intratecal, micofenolato, azatioprina[3].

Cuadro N° 1. Criterios diagnósticos de encefalitis autoinmune en pediatría

Evidencia clínica de disfunción neurológica	Dos o más de los siguientes (diagnóstico posible o probable) · Estado mental o nivel de conciencia alterado · EEG desacelerado o actividad epileptiforme (focal o generalizada) · Déficits neurológicos focales · Dificultades cognitivas · Trastornos del movimiento (excepto tics) · Síntomas psiquiátricos · Convulsiones (no explicada por antecedentes previos)
Evidencia paraclínica de neuroinflamación	· Cambios inflamatorios en LCR (leucocitos > 5/mm^3 y/o bandas oligoclonales · Hallazgos compatibles con EA en RNM · Biopsia cerebral mostrando infiltrados inflamatorios y excluyendo otros desórdenes
Serología	Diagnóstico confirmatorio: · Presencia en suero y/o LCR de autoanticuerpos asociados con EA.
EEG: electroencefalograma, LRC: líquido cefalorraquídeo, EA: Encefalitis autoinmune, RNM: Resonancia Nuclear Magnética	

En Bolivia, se desconoce la incidencia de las diversas causas de encefalitis pediátrica, existiendo limitaciones para llegar al diagnóstico etiológico, más aún en la medición de este grupo de autoanticuerpos causantes de EA. Sin embargo, las posibilidades terapéuticas se fueron ampliando en el medio y a continuación describimos, el primer caso de EA pediátrica manejado con plasmaféresis terapéutica en Bolivia.

La plasmaféresis terapéutica es la extracción de plasma del paciente y la sustitución por otra solución de igual presión oncótica, extrayendo en el proceso los componentes que están en el plasma como aloanticuerpos, autoanticuerpos, inmunocomplejos, mediadores inflamatorios, toxinas exógenas, proteínas monoclonales[4].

REPORTE DE CASO

Masculino de 5 años de edad, procedente de la ciudad de El Alto, en agosto de 2019 presentó cuadro clínico caracterizado por palabras inadecuadas, gritos, movimientos clónicos en extremidades y comportamiento autolesivo, los padres acudieron a medicina tradicional, sin mejoría luego de 7 días. Ingresó a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) de un hospital público de la ciudad de El Alto; con crisis convulsivas asociados a movimientos coreoatetosicos y tormenta distonica orofaciales importantes, motivo por el cual se manejó como una encefalitis autoinmune probable por las características clínicas; el líquido cefalorraquídeo se reportó con proteínas de 30mg/dl, glucosa 88mg/dl, leucocitos 5mm^3, PCR 7mg/dl. Se realizó TAC de cráneo simple, hemograma y química sanguínea normales, se inició manejo en base a fenitoína, ceftriaxona, clindamicina y aciclovir sin modificación del cuadro durante 2 semanas. Se realizó la transferencia a la UCIP del Hospital del Niño "Dr. Ovidio Aliaga Uría" de la ciudad de La Paz, donde se realizó estudios de EEG (reportado con actividad irritativa paroxística cortical), EGO, urocultivo, hemocultivo, HIV, VHA, VHB, VHC, C3, C4, anti dn ADN, ANA, ASTO, ecocardiografía, hemograma, tiempos de coagulación bioquímicas, reportándose todos en rangos normales. Ante alta probabilidad diagnóstica de EA, en la primera semana se decidió administración de IgIV y corticoide **(Ver Cuadro Nº 2),** nueve días

posteriores a su ingreso se realizó la primera sesión de recambio plasmático; con mejoría clínica manifestada por reducción de la intensidad y frecuencia de los episodios neurológicos ya desde la primera sesión realizándose en total 3 sesiones. La aféresis terapéutica se realizó con una máquina Spectra-optia apheresis system (Terumo Co.) **(Ver Figura 1)** se realizó el recambio de una volemia por sesión, no presentó ninguna complicación metabólica o hematológica durante o después de los mismos, cada procedimiento duró aproximadamente 70 minutos, se instaló un catéter de hemodiálisis para este procedimiento, un cebado en base a paquete globular y para el reemplazo se usó albumina al 5%, realizándose 3 sesiones a día alterno.

Cuadro N° 2. Tratamiento en el servicio de terapia intensiva

Dia internación	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Norepinefrina*															
Tiopental*															
Midazolam															
Morfina															
Imipenem															→
Fluconazol															
Amikacina										*/					→
Fenitoína															→
Haloperidol															→
Fenobarbital															→
IgIV															
Dex/Pred															→
Omeprazol															→
Ciclofosfamida															
Transfusión PG			*	*									*		
plasmaferesis															
				intubación											

IgIV: inmunoglobulina endovenosa humana, DEX; dexametasona, PRED: prednisona, PG: paquete globular, *: infusión continua, →: continúan terapias en UTI y luego en neurología, */: diagnóstico de neumonía.

Como terapia coadyuvante, se inició ciclofosfamida a bajas dosis por 5 días, misma que no tuvo complicaciones. No se optó por el uso de rituximab por los altos costos.

Luego de 15 días, el paciente pasó a sala de neurología, continuando tratamiento en base a prednisona, clonazepam, haloperidol, fenitoína, fenobarbital. Un mes después fue egresado con buena tolerancia oral, ausencia de convulsiones, sin presencia de movimientos clónicos, acudiendo a consulta externa después de su alta.

DISCUSIÓN

La EA representan un grupo de enfermedades inflamatorias cerebrales de base inmunológica, la más frecuente descrita en pediatría es la asociada a anticuerpos contra el receptor NMDA, caracterizado por presencia de IgG-G1 que ocasiona una subexpresión del receptor. Estas encefalitis pueden subclasificarse en 8 tipos, pero la expresión en pediatría más común son los problemas de conducta, convulsiones, y trastornos del movimiento. El pronóstico es bueno, alrededor de un 85% presenta recuperación significativa o total, aunque ésta es lenta en la mayoría de los casos[4].

El tratamiento de 1^{era} línea en EA se basaba en la administración de IGIV o corticoides, donde la respuesta y recuperación en el seguimiento a 2 años es favorable en el 50% de estos pacientes, ahora el tratamiento de 1^{era} línea incluye la plasmaféresis terapéutica, como es el caso de nuestro paciente y/o asociar rituximab o ciclofosfamida como otras alternativas terapéuticas[5,6].

El recambio plasmático en pediatría va en aumento, debido a que antes eran limitadas por la falta de indicaciones específicas y la dificultad técnica, pero actualmente sus indicaciones van desde patologías hematológicas, neurológicas, renales y pulmonares, especialmente de naturaleza autoinmune[4]. La American Association of blood Banks (AABB) y la American Society for apheresis (ASFA) dan guías para el uso de este procedimiento y las dividen en 4 categorías; donde la categoría I es aceptada como un tratamiento de primera línea y la categoría IV puede ser inefectiva o dañina[4,7]. En el caso de encefalitis por anticuerpos NMDA el uso del recambio están dentro de la categoría 1[8]. Se recomienda que sea realizado de forma temprana para mejorar los resultados finales en base a 3-5 sesiones realizadas entre 7 a 10 días. En casos de adultos, su uso es muy claro a favor de la plasmaféresis cuando se lo compara con dosis altas de corticoides[9]. En pediatría el uso de plasmaféresis en encefalitis anti-NMDA, reportan una mejoría en la primera semana, pero otro grupo va mejorando durante su externación hospitalaria especialmente si reciben IgIV después del recambio plasmático[9,11]. Este tiempo largo de mejoría no solo se aprecia con la plasmaféresis, sino también es parte de los criterios de respuesta a los corticoides que va de 4-6 semanas[10], porque debe existir un tiempo para el cambio de los anticuerpos entre el espacio vascular y el espacio del líquido cefalorraquídeo para tener un equilibrio gradual.

En este caso, cada sesión de recambio removió teóricamente el 62% del plasma original[7], pero al existir la posibilidad de aumentar la producción de anticuerpos por las células B estimuladas por el mismo procedimiento de aféresis; por este motivo se unió con ciclofosfamida al describirse una mayor sensibilidad de estas células a los inmunosupresores también con el uso de plasmaféresis [10]. No se usó metilprednisolona por la falta de este en el medio y es difícil saber el papel de la prednisona en EA. En este caso los estudios descartaron no mostraban una causa específica descartándose una gran mayoría de causas (laboratorios más específicos no estaban disponibles por la falta o ausencia de los mismos), pero clínicamente era muy sugestivo de una EA. La aplicación de la aféresis mostro una mejoría parcial, que fue mejorando con el tiempo como se describe en los casos con AE sometidos a plasmaféresis terapéutica.

Figura Nº 1: Inicio del cebado de equipo

REFERENCIAS

1. *Cellucci T, Van Mater H, Graus F, Muscal E, Gallentine W, Klein-Gitelman MS et al. Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric pacient. Neurol Neuroinmunol Neuroinflamm 2020:7(2):e663.*
2. *Erickson TA, Muscal E, Munoz FM, Lotze T, Hasbun R, Brown E et al. Infectious and Autoinmune Causes of Encephalitis in Children. Pediatrics 2020;145(6):e20192543*
3. *Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Nien CG, Cellucci T et al. A clinical approach to diagnosis on autoinmune encephalitis. Lancet Neurol 2016;15:391-404*

4. *Medina MML, Bejar RYL, Lordmendez JD. Aféresis terapéutica en pediatría recambio plasmatico terapéutico. Citaferesis. Rev Mex Med Tran 2008;1(1):23-30*
5. *Nosadini M, Sartori S, Sharma S, Dale RC. Inmunotherapeutics in Pediatric Autoinmune CNS Disease: Agents and Mechanisms. Semin Pediatr Neurol 2017;24:214-228*
6. *Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Lizuka 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*
7. *Barba EJR. Plasmaferesis y recambio plasmatico. Rev Latinoam Patol Clin Med LAb. 2014;61(3):163-174.*
8. *Slacip.org. [citado 2021 Feb 24]. Disponible en: https://slacip.org/manual- slacip/ descargas/SECCION-10/10.2-Plasmaferesis-final.pdf*
9. *Abdulhafeez MK. Utility of plasmapheresis in autoimmune-mediated encephatopathy in children: potentials and challenges. Neurology research internacional. 2016;1-7*
10. *Jiang Y, Tian X, Gu Y, Li F, Wang X. Application of plasma exchange in steroid-responsive encephalopathy. Front Immunol. 2019;10:324.*
11. *Moussa T, Baker L, Chehab A, Osman H, Elbeltagi A, Kaddourah A, et al. Plasma Exchange for autoimmune encephalitis and acute demyelinating encephalomyelitis in children: clinical and radiological characteristics. Journal of neuroinfectious disease. 2017;8(3):1-4.*