

El diagnóstico de encefalitis inmune por anticuerpos anti-receptor del NMDA relacionada con la infección por SARS-CoV-2, requiere documentación de la infección por COVID-19 temporalmente asociada

Leímos con interés el artículo de Luizaga *et al.* sobre un niño de aproximadamente dos años, previamente sano, que desarrolló movimientos anormales, caídas y debilidad facial unilateral recurrente.¹ Los estudios hospitalarios 48 horas después del inicio no revelaron una causa explicable, por lo que fue dado de alta luego de 24 horas.¹ Debido a que las manifestaciones progresaron durante los días siguientes, y debido a que además había desarrollado disfagia, fue hospitalizado por segunda vez a los 14 días del inicio de los síntomas.¹ El nuevo plan de estudio reveló tetraparesia, coreoatetosis, distonía, afasia, episodios de llanto, irritabilidad y disfagia.¹ Con bandas oligoclonales positivas, actividad delta difusa en la electroencefalografía (EEG) y anticuerpos elevados contra el receptor de N-metil-d-aspartato (NMDAR) en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR), el paciente fue diagnosticado con encefalitis autoinmune.¹ Debido a que los anticuerpos IgG e IgM contra el SARS-CoV-2 fueron positivos en el suero, la encefalitis autoinmune se interpretó como provocada por una infección previa por el SARS-CoV-2.¹ La recuperación parcial pudo lograrse después de 18 días de hospitalización con esteroides, inmunoglobulinas intravenosas (IGIV), fisioterapia, fonoaudiología y terapia ocupacional.¹ El estudio es prometedor, pero plantea preocupaciones que deben ser discutidas.

No estamos de acuerdo en que exista una relación causal entre el SARS-CoV-2 y la encefalitis inmune positiva para NMDAR. Los anticuerpos IgG contra el SARS-CoV-2 pueden persistir hasta 7 meses después de la infección² y se ha informado que los anticuerpos IgM contra el SARS-CoV-2 persisten hasta 8 meses después de la infección aguda.³ Suponiendo que estos anticuerpos en el suero del paciente índice ya se hayan producido varios meses antes, es bastante improbable una relación causal entre el SARS-CoV-2 y la encefalitis inmune. Solo que, si asumimos una infección por SARS-CoV-2 poco antes del inicio de la inmunoencefalitis, sería concebible una relación causal. Sin embargo, no hubo indicaciones clínicas para una infección sintomática por SARS-CoV-2 poco antes del inicio de la encefalitis inmune.

Además, no es comprensible por qué el plan de estudios más amplios, no comenzó antes de las dos semanas posteriores al inicio de las manifestaciones progresivas. Deberíamos saber por qué los estudios durante la primera hospitalización se limitaron a análisis de sangre e imágenes y por qué no se continuó con otros estudios.

Tampoco se menciona qué tipo de tomografía se realizó en la visita inicial al hospital 48 horas después del inicio de las alteraciones neurológicas¹ ni se indica si se aplicó o no medio de contraste. Deberíamos ser informados si al paciente se le ha realizado una resonancia magnética (RM) o una tomografía computarizada (TCC) cerebral y si se aplicó o no medio de contraste. En un niño previamente sano que experimentó caídas, debilidad facial intermitente y movimientos anormales, está justificado hacer todos los esfuerzos posibles para aclarar la causa de tales anomalías.

Existe una discrepancia entre la primera y la segunda evaluación.¹ Inicialmente, el paciente fue descrito con "movimientos anormales". Dado que el paciente fue diagnosticado con ataxia aguda en el primer hospital, asumimos que los movimientos anormales se interpretaron como ataxia. Sin embargo, durante la segunda hospitalización el diagnóstico fue coreoatetosis. Esta discrepancia debería ser resuelta. Particularmente, debemos saber si hubo un cambio en la presentación clínica o si los "movimientos anormales" fueron inicialmente malinterpretados como ataxia. Tampoco está claro qué tipo de distonía se diagnosticó en el paciente índice.

En general, este interesante estudio tiene limitaciones que cuestionan los resultados y su interpretación. Aclarar estas debilidades fortalecería las conclusiones y podría mejorar el estudio. En un niño con anomalías cerebrales progresivas, es crucial que se haga todo lo posible para aclarar la causa de estas anomalías lo antes posible.

Josef Finsterer 

ORCID: 0000-0003-2839-7305

Neurology & Neurophysiology Center, Vienna, Austria.

Correspondencia: Josef Finsterer: ffigs1@yahoo.de

REFERENCIAS

1. Adauto Luizaga J, Costa Almar F, Zwirner A, Fernández Polivanoff ML, et al. Encefalitis inmunomediada en un niño con antecedente de infección por SARS-CoV-2. *Arch Argent Pediatr.* 2022;120(4):e183-6.

- den Hartog G, Vos ERA, van den Hoogen LL, van Boven M, et al. Persistence of Antibodies to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Relation to Symptoms in a Nationwide Prospective Study. *Clin Infect Dis.* 2021;73(12):2155-62.
- Bichara CDA, Amoras ESG, Vaz GL, Bichara CNC, et al. Persistence of Anti-SARS-CoV-2 IgM Antibody up to 8 Months Post-COVID-19. *Case Rep Clin Med.* 2021;10(9):227-31.

En respuesta

Posibilidad de relación temporal entre la infección por SARS-CoV-2 y desarrollo de encefalitis inmunomediada

Señor Editor:

Agradecemos a J. Finsterer su carta referida a nuestro trabajo.¹ Valoramos que haya analizado nuestro artículo y alentamos el debate a partir del mismo. Responderemos a los puntos señalados por el autor en el mismo orden en que fueron enumerados.

Si bien la bibliografía establece que los anticuerpos contra SARS-CoV-2 pueden permanecer detectables en sangre durante varios meses, si tenemos en cuenta que el primer caso de Covid-19 en Argentina fue confirmado el 3 de marzo de 2020² y el dosaje de anticuerpos en nuestro paciente se realizó el 2 de julio de 2020, es razonable sospechar que la infección precedió al desarrollo de la encefalitis por un período breve de tiempo. Si se analiza la incidencia de las infecciones en ese período, es más probable que la infección haya sido en algún momento más cercano al mes de julio que al mes de marzo.^{2,3}

La investigación clínica ha demostrado que la encefalitis autoinmune postviral es un mecanismo de enfermedad establecido. La generación de anticuerpos inducida por virus podría ser un mecanismo generalizado que no se limita al virus herpes simple y a los anticuerpos contra el receptor de N-metil-d-aspartato (NMDAR).⁴

La ausencia de un cuadro clínico sugestivo de infección aguda por SARS-CoV-2 no descarta la posibilidad de la misma. Un 21 % de los casos confirmados en pediatría en nuestro país han sido

descritos como asintomáticos,³ y se sospecha una prevalencia mayor aún en pacientes pediátricos asintomáticos en los que no se realizó la pesquisa. Por ello, desestimar la posible asociación temporal entre la infección pasada y el cuadro clínico actual, podría constituir un error por nuestra parte.

Respecto a la falta de realización de estudios complementarios extensivos al inicio del cuadro, se debe considerar que la atención inicial del paciente se realizó en otra institución. Por último, la descripción de las manifestaciones clínicas iniciales fue realizada en base a la información que proveyeron los padres del paciente. Entendemos que no hay discrepancia, ya que no describimos una evaluación clínica previa a la nuestra. En el reporte se detalló la topografía de las distonías, que fueron interpretadas como secundarias a la encefalitis.

Ramiro F. Suárez 

Santiago Rossi 

Jhoanna Adauto Luizaga 

Departamento de Medicina,
Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Ramiro F. Suárez: suarezramirof@gmail.com

REFERENCIAS

- Adauto Luizaga J, Costa Almar F, Zwirner A, Fernández Polivanoff ML, et al. Encefalitis inmunomediada en un niño con antecedente de infección por SARS-CoV-2. *Arch Argent Pediatr.* 2022;120(4):e183-6.
- Argentina. Ministerio de Salud. Sala de Situación COVID-19 Nuevo Coronavirus 2019 Novedades al 01/07- 18 hs. SE 27 [Acceso: 10 de agosto de 2022]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/sala_covid_01-07-se27.pdf
- Gentile Á, Juárez MV, Romero Bollón L, Cancellara AD, et al. Estudio multicéntrico de casos confirmados de COVID-19: datos preliminares de 2690 pacientes pediátricos en Argentina durante el primer año de la pandemia. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(2):80-8.
- Prüss H. Postviral autoimmune encephalitis: manifestations in children and adults. *Curr Opin Neurol.* 2017;30(3):327-33.