

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Casos clínicos

Encefalitis autoinmune seronegativa asociada a síndrome de Sjögren primario

Autoimmune seronegative encephalitis associated to primary Sjögren's disease

Carlos Alfonso González Gómez, María Laura de la Torre, Cecilia Nora Pisoni

Sección de Reumatología,
Departamento de Medicina Interna,
Centro de Educación Médica
e Investigaciones Clínicas (CEMIC),
Ciudad Autónoma de Buenos Aires,
Argentina

Palabras clave: encefalitis autoinmune; síndrome de Sjögren primario; sistema nervioso central.

Revista Argentina de Reumatología 2023; Vol. 34 (99-104)

Contacto del autor: Carlos Alfonso González Gómez
E-mail: carlosagg30@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 15/09/2023
Fecha de trabajo aceptado: 29/09/2023

Conflictos de interés: los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

Key words: autoimmune encephalitis; primary Sjögren syndrome; central nervous system.

RESUMEN

La encefalitis autoinmune es un trastorno inmunomediado que compromete distintos territorios del parénquima cerebral, involucrando frecuentemente la materia gris profunda o la corteza, con o sin compromiso de la materia blanca, meninges o médula espinal. Se asocia frecuentemente con enfermedades autoinmunes o paraneoplásicas, y constituye un reto diagnóstico. Reportamos el caso de una mujer de 55 años con antecedente de síndrome de Sjögren que consultó a Emergencias por cefalea y confusión. El líquido cefalorraquídeo (LCR) presentaba leucocitosis con neutrofilia. En la resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral se evidenciaron múltiples imágenes de comportamiento restrictivo, de señal hiperintensa en T2 y FLAIR, a predominio córtico-subcortical a nivel occipital bilateral, hemisferio cerebeloso derecho y parietal derecho. Se descartaron infecciones y neoplasias. El panel de anticuerpos para encefalitis autoinmune aquaporina-4 y anti-MOG en LCR fue negativo. Recibió metilprednisolona endovenosa con mejoría progresiva de los síntomas.

ABSTRACT

Autoimmune encephalitis is an immune-mediated disorder that affects different areas of the brain parenchyma, often involving deep gray matter or the cortex, with or without involvement of white matter, meninges, or spinal cord. It is frequently associated with autoimmune or paraneoplastic diseases and is a diagnostic challenge. We report the case of a 55-year-old woman with history of Sjögren's syndrome who presented to the emergency department with headache and episodes of confusion. Cerebrospinal fluid (CSF) analysis showed leukocytosis with neutrophilia. Brain MRI revealed multiple restricted diffusion lesions with hyperintense signal on T2 and FLAIR sequences, predominantly in the bilateral occipital region, right cerebellar hemisphere, and right parietal region. Infections and neoplasms were ruled out. The panel of antibodies for autoimmune encephalitis, including Aquaporin-4 and anti-MOG in CSF, was negative. She received intravenous methylprednisolone, leading to symptom improvement.

INTRODUCCIÓN

El compromiso de sistema nervioso central (SNC) en el síndrome de Sjögren primario (SSp) es infrecuente. La prevalencia reportada es de aproximadamente 10-20% y se presenta más frecuentemente como encefalopatía o meningitis aséptica¹⁻³.

Zhao et al. reportaron, en una cohorte retrospectiva de pacientes con encefalitis autoinmune (EA) con anticuerpos positivos, que el 8% tenía EA concomitante, dentro de los cuales el 0,39% tenía SSp². En esta cohorte, el anticuerpo contra la proteína 1 inactivada del glioma rica

en leucina o LGI1 (proteína inactivada del glioma rica en leucina 1, del complejo VGKC) fue el más frecuentemente asociado, pero en otro estudio multicéntrico fue más frecuente el anticuerpo anti N-metil-D-aspartato (NMDA-R)⁴. Es posible que las diferencias en la frecuencia de los anticuerpos se deban a la disponibilidad y el método diagnóstico utilizado (kit comercial o prueba casera)⁴.

La EA se caracteriza clínicamente por cambios en el comportamiento, psicosis, convulsiones, déficit de memoria, trastornos cognitivos, movimientos anormales, disautonomía y disminución del nivel de consciencia. Las manifestaciones disautonómicas se asocian con los anticuerpos NMDA-R y la proteína símil 2 asociada a contactina del complejo VGKC o CASPR2. Los síntomas se presentan generalmente de forma subaguda, en días a semanas^{4,7-9}. La resonancia magnética nuclear (RMN) de cerebro es anormal en el 30% de los afectados, mostrando principalmente compromiso en las regiones cortical, subcortical o rebelosa en secuencias FLAIR⁵.

Caso clínico

Mujer de 55 años con diagnóstico de SSp que presentó en su evolución ojo seco, boca seca y poliartritis no erosiva desde 2016. En el laboratorio se detectó ANA título 1/320 con patrón nuclear moteado, anti-Ro y anti-La positivos, anti-RNP positivo a bajos títulos, anticitrulina positiva e hipocomplementemia crónica.

Antecedentes clínicos de relevancia: fibromialgia, lumbalgia crónica, esteatosis hepática, enfisema centrolobulillar y cefalea crónica. Su medicación habitual era hidroxycloroquina 200 mg/día por medio, pregabalina 150 mg cada 12 h, alprazolam 2 mg/noche y pilocarpina cada 8 h.

La paciente consultó con el Departamento de Emergencias en mayo de 2022 por cefalea difusa y episodios de confusión de 4 días de evolución, con sensación de molestia en el cuero cabelludo y fotofobia. Al interrogatorio dirigido, refería episodios de cacosmia, alucinaciones visuales tipo zoopsia y dificultades en la memoria de corto plazo.

Al ingreso estaba febril e hipotensa (TA 80/40 mm Hg), somnolienta y con bradilalia, síntomas que mejoraron luego de la infusión de cristaloides. Durante la internación tuvo alucinaciones visuales y olvidos frecuentes.

Se realizaron las siguientes determinaciones: PCR SARS-CoV-2, urocultivo y hemocultivos que resultaron negativos. También se efectuó una punción lumbar que informó líquido cefalorraquídeo (LCR) con proteínas 0,5 g/l, leucocitos 78/campo (95% PMN), hematíes 0/campo, glucorraquia 64 mg/dl (glucemia 106 mg/dl). El cultivo de LCR fue negativo para gérmenes comunes, hongos y micobacterias. Los hallazgos del laboratorio se detallan en la Tabla.

La tomografía computada de encéfalo fue normal. Se realizó RMN de encéfalo sin contraste que evidenció múltiples imágenes de comportamiento restrictivo, de señal hiperintensa en T2 y FLAIR, a predominio córtico-subcortical a nivel occipital bilateral, hemisferio cerebeloso derecho y parietal derecho (Figura 1). Se realizó angiorresonancia cerebral que excluyó compromiso de vasos intracraneanos.

Se descartó infección por enterovirus, varicela, herpes, virus JC mediante PCR en LCR. Por no poder descartar infección por listeria, recibió tratamiento empírico con ampicilina.

Se realizaron los siguientes autoanticuerpos: anti-NMDA-R, anti-AMPA-R1/R2 (receptor de glutamato tipo AMPA, subunidad 1/2), anti-CASPR2, anti-LGI1, anti-GABA B1/B2 (receptor de ácido gamma amino butírico tipo B, subunidades 1 y 2) y anti-DPPX (dipeptidil aminopeptidasa like proteína-6). Todos resultaron negativos en sangre y LCR según correspondiera. También fueron negativos anti-DPPX, aquaporina-4 y anti-MOG (mielina oligodendrocito glicoproteína) en LCR. Se obtuvo IgG total en LCR de 0,7 mg/dl (VN 1-3 mg/dl). No se observó presencia de bandas oligoclonales en el LCR ni en sangre.

Se interpretó el cuadro como meningoencefalitis aséptica de probable origen autoinmune, seronegativa. Se administraron 5 pulsos de 1 g de metilprednisolona. La paciente se externó con meprednisona 1 mg/kg/día que se descendió progresivamente hasta 4 mg/día en el transcurso de 12 meses.

A los 3 meses del diagnóstico, se realizó RMN de encéfalo de control sin contraste que evidenció gliosis de pequeño tamaño occipital como único signo secuelar. Presentó mejoría de las alteraciones cognitivas de forma progresiva, pero con persistencia de cefaleas leves ocasionales y episodios de anomia en el control anual.

Tabla: Valores de laboratorio sérico y líquido cefalorraquídeo.	
Laboratorio	Valor
Hematocrito (%)	36,2
Hemoglobina (g/dl)	12,1
Leucocitos/mm ³	5950
Neutrófilos/mm ³	5629
Linfocitos/mm ³	202
Eosinófilos/mm ³	12
Plaquetas/mm ³	219,000
AST (U/L)	22
ALT (U/L)	10
FAL (U/L)	78
Bilirrubina total (mg/dl)	0,2
Urea (mg/dl)	44
Creatinina (mg/dl)	1
Glucosa (mg/dl)	106
PCR (mg/dl)	11,4
ESD (mm/hr)	29
C3 (mg/dl)	58
C4 (mg/dl)	8
CH 50 (U/ml)	24
Proteinuria espontánea (ug/mg)	69,24
Anti-DNA	Negativo
ANA	Nuclear moteado 1/320
Anti-Ro (U/mL)	177
Anti-La (U/mL)	6,8
Anti-Sm (U/mL)	0,7
Anti-RNP (U/mL)	0
Crioglobulinas	Negativo
Anticardiolipina IgG (U/mL)	2,3
Anticardiolipina IgM (U/mL)	0,5
Antibeta 2 glicoproteína IgG (U/mL)	2
Antibeta 2 glicoproteína IgM (U/mL)	0,4
Glucorraquia (mg/dl)	64
Proteinorraquia (g/l)	0,3
Leucocitos en LCR (mm ³)	10
Hematíes en LCR (mm ³)	15
Cloro (mEq/L)	125

Figura 1: Resonancia magnética nuclear cerebral sin contraste. Se observan múltiples imágenes de comportamiento restrictivo, de señal hiperintensa en T2 (A) y FLAIR (B), a predominio córtico-subcortical a nivel occipital bilateral, hemisferio cerebeloso derecho y parietal derecho.

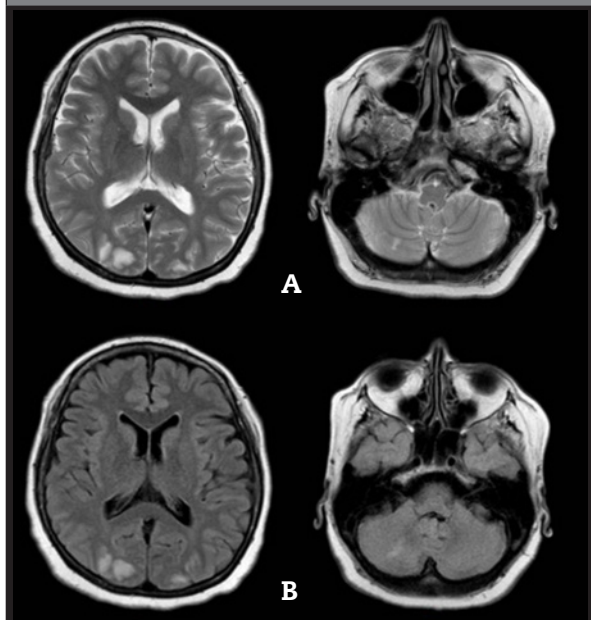
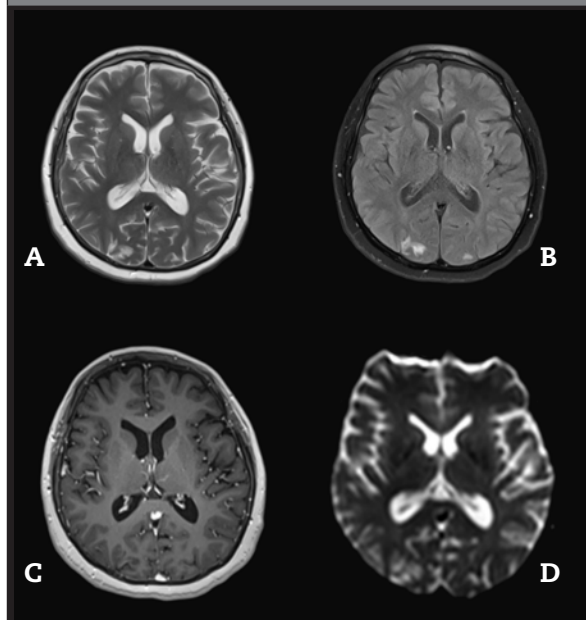


Figura 2: Resonancia magnética nuclear cerebral (A) T2, (B) T2 fluid Dark, (C) T1 con gadolinio, (D) secuencia de difusión 3 meses después de iniciar tratamiento. Se observa pequeña área focal de encefalomalacia en precuña parietal derecha. Foco de gliosis a nivel subcortical en precuña parietal izquierda y cerebelo derecho.



DISCUSIÓN

El compromiso del SNC en SSp ocurre en menos del 20% de los pacientes¹⁻³. La EA, por otro lado, es un trastorno neurológico con una amplia variedad de síntomas que pueden ser discapacitantes con pronóstico variable. La EA seronegativa es probablemente causada por un autoanticuerpo desconocido o una enfermedad mediada por células T, por lo tanto, representa un grupo potencialmente heterogéneo de trastornos⁶.

Existen pocos casos en la literatura que describan la asociación entre el SSp y la EA seronegativa⁷. Esta puede presentarse concomitantemente con el inicio de la enfermedad y el diagnóstico se basa en tres criterios: 1) el inicio subagudo (menos de 3 meses de déficit de memoria de trabajo, estado mental alterado o síntomas psiquiátricos; 2) al menos uno de los siguientes: alteraciones focales en el SNC, convulsiones no explicadas, pleocitosis en LCR (>5 leucocitos/mm³), alteraciones en la RMN sugestivas de encefalitis; 3) exclusión de causas alternativas^{7,8}. Aunque se han descrito 10 anticuerpos asociados^{9,6}, se estima que un 40% de los pacientes puede tener anticuerpos negativos⁴.

Los síntomas más frecuentemente reportados son: alteraciones mnésicas (93,2%), convulsiones (81%), alteraciones de la conciencia (80,3%), inestabilidad/ataxia (79,6%), síntomas psiquiátricos (76,2%) y alteraciones del lenguaje (71,4%), con leves variaciones entre los subtipos¹⁰. Es frecuente el hallazgo de anomalías en el LCR (90,55%), principalmente pleocitosis (57%). El 91% tiene anomalías en la RMN cerebral, que incluyen lesiones de atenuación en T2, con restricción de la difusión, principalmente en la corteza (80,3%) y sustancia blanca (42,9%), además del refuerzo con gadolinio¹⁰.

A diferencia de la EA seropositiva, en la EA seronegativa el inicio suele ser más rápido (en pocas semanas), y los pacientes presentan marcada disfunción cognitiva con compromiso de la memoria de corto plazo y desorientación¹¹.

Nuestra paciente manifestó principalmente alteraciones cognitivas (confusión, anomia, memoria de corto plazo), cefalea (con fotofobia, algias en cuero cabelludo), cacosmia y zoopsias. Todos estos síntomas son frecuentemente reportados por diferentes autores y son parte de los criterios diagnósticos, a excepción de la ce-

falea^{8,10}. Nuestra paciente no presentó actividad comicial, un síntoma frecuentemente encontrado en esta enfermedad. En la RMN de encéfalo se evidenció señal hiperintensa en T2 y FLAIR, a predominio córtico-subcortical a nivel occipital bilateral, hemisferio cerebeloso derecho y parietal derecho, hallazgos compatibles con encefalomiélitis autoinmune seronegativa^{5,10}.

En relación con el tratamiento, no existen hasta el momento ensayos clínicos aleatorizados que comparen distintas alternativas terapéuticas. Sin embargo, las recomendaciones actuales enfatizan no retrasar el tratamiento cuando existe la sospecha diagnóstica y se ha descartado la etiología infecciosa⁶. Un estudio retrospectivo, realizado en el Hospital Universitario Nacional de Seúl que incluyó 147 pacientes con EA seronegativa, concluyó que el retraso mayor a un mes en la instauración del tratamiento se asocia a un peor curso clínico a los 2 años (definido por escala de Rankin modificada)¹⁰. La selección del inmunosupresor debe basarse en la evidencia disponible, la presentación sindrómica específica y las comorbilidades.

El tratamiento empírico con metilprednisolona endovenosa a dosis de 1 g/día por 3-7 días (solo o en combinación con otro agente inmunosupresor) es un abordaje adecuado para lograr un efecto antiinflamatorio e inmunosupresor rápido^{6,8}.

La inmunoglobulina a dosis de 2 g/kg en 2-5 días es una opción útil cuando los corticoides están contraindicados o cuando está relacionado a anticuerpos NMDA-R. La plasmaféresis (5-10 sesiones) es efectiva también cuando los corticoides están contraindicados o no han sido efectivos. Se ha sugerido que pacientes con encefalitis anti-NMDA-R tratados con corticoides y plasmaféresis tienen mejor respuesta que aquellos tratados solo con corticoides. Otros agentes como rituximab y ciclofosfamida se han usado como segunda línea con buena respuesta^{6,10,12}.

Después de la fase aguda se debe realizar *tapering* de corticoides. En los casos en que exista recaída o alto riesgo de recurrencia, se puede usar micofenolato mofetilo (MMF) o azatioprina¹³. También se ha investigado la utilización de metotrexato intratecal, con resultados favorables, pero muy poca experiencia¹⁴.

Se han descrito cinco factores de mal pronóstico en la encefalitis autoinmune: *status* epiléptico refractario, edad de inicio >60 años, subtipo de encefalitis autoinmune mediada por

anticuerpos negativa, compromiso infratentorial en RMN cerebral y retraso de inmunoterapia ≥ 1 mes¹⁰. De estas, nuestra paciente reunía dos: subtipo encefalitis autoinmune mediada por anticuerpos negativa y compromiso infratentorial en RMN cerebral, lo que condicionó la persistencia de los síntomas a pesar de completar más de 6 meses de inmunoterapia.

Solo existe, a nuestro entender, un caso reportado en la literatura de encefalitis seronegativa asociada a SSp en una mujer de 31 años con convulsiones focales refractarias, alteraciones cognitivas y RM cerebral con características de encefalitis límbica. Fue tratada con metilprednisolona, plasmaféresis, anticonvulsivantes, y externada con prednisolona oral y MMF 500 mg c/12 h con resolución de los síntomas en el seguimiento a 6 meses⁷.

La respuesta en nuestro caso fue buena dada la rápida instauración del tratamiento. Sin embargo, se desconoce la duración óptima del tratamiento inmunosupresor, aunque se ha descrito que aproximadamente la mitad de los pacientes puede persistir con síntomas a los 2 años, sin beneficio al continuar la terapia después de un año¹⁰.

CONCLUSIONES

La EA seronegativa asociada a SSp es una patología infrecuente que debe sospecharse en pacientes con deterioro cognitivo leve o grave, y que puede estar asociada o no a otros síntomas de actividad de la enfermedad. El tratamiento inmunosupresor, así como el manejo interdisciplinario entre neurólogos, reumatólogos e internistas favorecen el diagnóstico precoz y disminuyen las complicaciones a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Delalande S, De Seze J, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, Dubucquoi S, Pruvo JP, Vermersch P, Hatron PY. Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine* 2004;83(5):280-291. doi: 10.1097/01.md.0000141099.53742.16.
2. Zhao J, Wang C, Xu X, Zhang Y, Ren H, Ren Z, Li G, Zhang J, Guan H. Coexistence of autoimmune encephalitis and other systemic autoimmune diseases. *Front Neurol* 2019;10:1142. doi: 10.3389/fneur.2019.01142.
3. Gono T, Kawaguchi Y, Katsumata Y, Takagi K, Tochimoto A, Baba S, Okamoto Y, Ota Y, Yamanaka H. Clinical manifestations of neurological involvement in primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 2011;30(4):485-490. doi: 10.1007/s10067-010-1458-7.

4. Gastaldi M, Mariotto S, Giannoccaro MP, Iorio R, Zoccarato M, Nosadini M, Benedetti L, Casagrande S, Di Filippo M, Valeriani M, Ricci S, Bova S, Arbasino C, Mauri M, Versino M, Vigevano F, Papetti L, Romoli M, Lapucci C, Massa F, Sartori S, Zuliani L, Barilaro A, De Gaspari P, Spagni G, Evoli A, Liguori R, Ferrari S, Marchioni E, Giometto B, Massacesi L, Franciotta D. Subgroup comparison according to clinical phenotype and serostatus in autoimmune encephalitis: a multicenter retrospective study. *Eur J Neurol* 2020;27(4):633-643. doi: 10.1111/ene.14139.
5. Heine J, Prüss H, Bartsch T, Ploner CJ, Paul F, Finke C. Imaging of autoimmune encephalitis. Relevance for clinical practice and hippocampal function. *Neuroscience* 2015;309:68-83. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.05.037.
6. Abboud H, Probasco JC, Irani S, Ances B, Benavides DR, Bradshaw M, Christo PP, Dale RC, Fernández-Fournier M, Flanagan EP, Gadoth A, George P, Grebenciucova E, Jammoul A, Lee ST, Li Y, Matiello M, Morse AM, Rae-Grant A, Rojas G, Rossman I, Schmitt S, Venkatesan A, Vernino S, Pittock SJ, Titulaer MJ. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92(7):757-768. doi: 10.1136/jnnp-2020-325300.
7. George S, Baby N, Gilvaz P, Thangheswaran H, Poovathingal MA, Baby A. Seronegative limbic encephalitis in association with Sjögren's syndrome: a rare case report. *Pan Afr Med J* 2022;41. doi: 10.11604/pamj.2022.41.52.28790.
8. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, Cortese I, Dale RC, Gelfand JM, Geschwind M, Glaser CA, Honnorat J, Höftberger R, Iizuka T, Irani SR, Lancaster E, Leypoldt F, Prüss H, Rae-Grant A, Reindl M, Rosenfeld MR, Rostásy K, Saiz A, Venkatesan A, Vincent A, Wandering KP, Waters P, Dalmau J. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet Neurology* 2016;15(4):391-404. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9.
9. Dalmau J, Graus F. Antibody-mediated encephalitis. Ropper AH, editor. *N Engl J Med* 2018;378(9):840-851. doi: 10.1056/NEJMra1708712.
10. Lee WJ, Lee HS, Kim DY, Lee HS, Moon J, Park KI, Lee SK, Chu K, Lee ST. Seronegative autoimmune encephalitis: clinical characteristics and factors associated with outcomes. *Brain* 2022 Oct 21;145(10):3509-3521. doi: 10.1093/brain/awac166.
11. Graus F, Escudero D, Oleaga L, Bruna J, Villarejo-Galende A, Ballabriga J, Barceló MI, Gilo F, Popkirov S, Stourac P, Dalmau J. Syndrome and outcome of antibody-negative limbic encephalitis. *Eur J Neurol* 2018;25(8):1011-1016. doi: 10.1111/ene.13661.
12. Alsrrouji O, Memon AB. Seronegative autoimmune encephalitis. *CMAJ* 2020;192(48):E1638-E1638. doi: 10.1503/cmaj.200424.
13. Abboud H, Probasco J, Irani SR, Ances B, Benavides DR, Bradshaw M, Christo PP, Dale RC, Fernández-Fournier M, Flanagan EP, Gadoth A, George P, Grebenciucova E, Jammoul A, Lee ST, Li Y, Matiello M, Morse AM, Rae-Grant A, Rojas G, Rossman I, Schmitt S, Venkatesan A, Vernino S, Pittock SJ, Titulaer M. Autoimmune encephalitis: proposed recommendations for symptomatic and long-term management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92(8):897-907.
14. Eaton JE, Kleinholz-Owens P, Sriram S, Pawate S. Intrathecal methotrexate. Another tool for the treatment of refractory autoimmune encephalitis. Single institution cohort and literature review. *J Neurol Sci* 2021 Dec 15;431:120042. doi: 10.1016/j.jns.2021.120042.