

ASTROCITOPATÍA AUTOINMUNE ASOCIADA A PROTEÍNA ÁCIDA FIBRILAR GLIAL

ABRIL LÓPEZ BISSO¹, CONRADO J. SIMISON¹, ANALISA MANÍN^{1,2}

¹División de Neurología, Hospital General de Agudos José María Ramos Mejía, Centro Universitario de Neurología José María Ramos Mejía, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

²Sección de Neuroinmunología de la División de Neurología, Hospital General de Agudos José María Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Abril López Bisso, Hospital General de Agudos José María Ramos Mejía, General Urquiza 609, 1221 Buenos Aires, Argentina

E-mail: abrillopezbisso@gmail.com

Recibido: 29-XI-2023

Aceptado: 10-V-2024

Resumen

La astrocitopatía autoinmune asociada a proteína ácida fibrilar glial (GFAP) fue descrita por primera vez en el año 2016. La manifestación clínica más frecuente es la meningoencefalomielitis asociado a un patrón imagenológico característico que permite la sospecha diagnóstica y su confirmación mediante la determinación de los anticuerpos en suero y en líquido cefalorraquídeo (LCR). Presentamos el caso de una paciente de 35 años con compromiso del sistema nervioso a nivel central y periférico y un reciente diagnóstico de cáncer de tiroides, que frente al cuadro clínico compatible de meningoencefalomielitis, los hallazgos característicos en resonancia magnética y luego de la exclusión de enfermedades alternativas, finalmente se arribó al diagnóstico por la determinación positiva de anti GFAP en LCR. Realizó tratamiento quirúrgico y con yodo radioactivo por su tumor hallado y posteriormente recibió tratamiento con corticoides con mejoría parcial de la signo-sintomatología neurológica. Destacamos que en esta enfermedad las imágenes por resonancia magnética presentan un patrón característico, aunque no patognomónico, siendo necesario considerar otras causas. Ante una alta sospecha de esta entidad por el cuadro clínico e imagenológico, es conveniente realizar dosaje del anticuerpo en LCR, dada la mayor sensibilidad y especificidad en comparación con su pesquisa en suero,

con el fin de arribar al diagnóstico etiológico definitivo como en el caso clínico presentado.

Palabras clave: astrocitopatía, proteína ácida fibrilar glial (GFAP), autoanticuerpo, autoinmune, meningoencefalomielitis

Abstract

Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy

Autoimmune glial fibrillary acidic protein (GFAP) astrocytopathy was described for the first time in 2016. The most common clinical manifestation is meningoencephalomyelitis associated with a characteristic imaging pattern that allows diagnostic suspicion and its confirmation through determination of antibodies in serum and cerebrospinal fluid (CSF). We present a case of a 35-year-old patient with involvement of the central and peripheral nervous system and a recent diagnosis of thyroid cancer, which compared to the compatible clinical picture of meningoencephalomyelitis, characteristic findings on MRI and after the exclusion of alternative pathologies, we finally arrived at the diagnosis by the positive determination of anti-GFAP in CSF. The patient underwent surgical treatment and radioactive iodine for the diagnosed thyroid tumor and she subsequently

received treatment with corticosteroids with partial improvement of the neurological symptomatology. We emphasize that in this pathology the MRI images usually depict a characteristic pattern, although not pathognomonic, it is necessary to consider other causes. Before a high suspicion of this entity due to the clinical and imaging picture, it is convenient to measure the antibody in CSF, given the greater sensitivity and specificity compared to its serum screening, in order to arrive to the definitive etiological diagnosis as it was done in the clinical case that is presented.

Key words: astrocytopathy, glial fibrillary acidic protein (GFAP), autoantibody, autoimmune, meningoencephalomyelitis

La astrocitopatía autoinmune asociada a proteína ácida fibrilar glial (GFAP) fue descrita por primera vez en el año 2016¹. Su presentación puede ser aguda o subaguda, con un curso monofásico o recidivante. La manifestación clínica más frecuente descrita en la literatura es la meningoencefalomyelitis. Se asocia, con un patrón imagenológico típico caracterizado por el realce con contraste radial perivascular lineal en la sustancia blanca perpendicular a los ventrículos, a nivel de encéfalo y además puede extenderse a tronco encefálico y médula espinal². En la actualidad no existen criterios que definen esta entidad, por lo que es necesario para su diagnóstico, de la interpretación clínica, los hallazgos imagenológicos y la determinación de los anticuerpos en suero y en líquido cefalorraquídeo (LCR). Presentamos el caso de una paciente con compromiso del sistema nervioso a nivel central y periférico, asociado a cáncer de tiroides con una primera determinación de anticuerpos anti GFAP negativa en suero. Frente al cuadro clínico compatible, hallazgos característicos en resonancia magnética y o de la exclusión de diagnósticos alternativos, finalmente se arribó al diagnóstico por la determinación positiva de anti GFAP en LCR.

Caso clínico

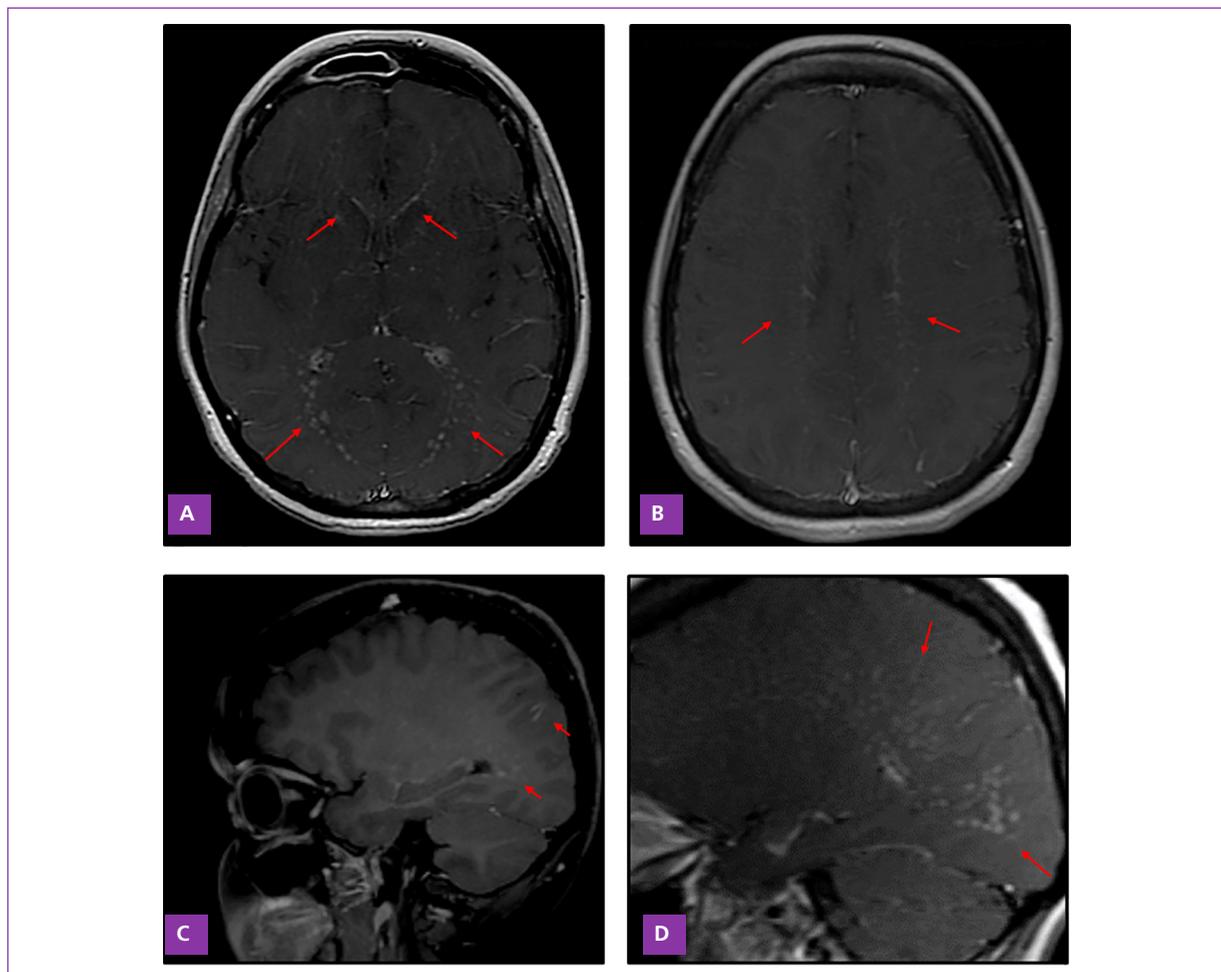
Mujer de 35 años, con antecedentes de asma y alopecia areata. Inició su cuadro clínico con parestesias de miembros inferiores de forma progresiva. Al mes presentó cuadro de astenia y cefalea bifrontal de intensidad moderada con escasa respuesta a analgésicos y visión borrosa, agregando luego constipación e incontinencia

urinaria. Presentó episodios transitorios de confusión y desorientación, con posterior recuperación completa.

Luego de tres meses de evolución del cuadro fue internada en un hospital de España para estudio. Se realizaron exámenes complementarios; laboratorio de rutina, reactantes de fase aguda (VSG, PCR), B12 y ácido fólico, HIV, HVB, HVC y marcadores tumorales (CEA, CA15.3, CA125, CA19.9) que se encontraron dentro de parámetros normales. Proteinograma electroforético sin componente monoclonal. Dosaje de anticuerpos en suero y LCR: ANA-ANCA, AQP4 y MOG, LGI1, NMDAr, GABAa, GABAb, GAD, Yo, Hu, Ri, Ma2, CV2, fisina, SOX1, recoverina, titina negativos. Ac anti GFAP en suero negativo. Antitiroglobulina 181 (positivo a bajo título). Colagenograma: FAN positivo 1/320 patrón nuclear homogéneo. LCR: aspecto claro GB 53 (99% MN), glucorraquia 59 mg/dl, proteínasorraquia 135 mg/dl. ADA 10.5. Cultivos en LCR para bacterias, virus y hongos negativos. Bandas oligoclonales C tipo IV. Citometría sin alteraciones inmunofenotípicas, linfocitos B normales. Citología con linfocitos sin atipia en 2 oportunidades. Fondo de ojo con borramiento de bordes papilares bilateral, celularidad vítrea, mácula normal sin coriorretinitis ni maculitis. Tomografía de coherencia óptica (OCT) con edema intraretiniano en haz papilomacular y edema de papila bilateral. Estudio de conducción nerviosa: polineuropatía sensitiva axonal, simétrica, con afectación de miembros inferiores y sin denervación. Resonancia magnética (RM) de cerebro: lesiones difusas hiperintensas en T2/Flair subcorticales parietooccipitales, sin efecto de masa, sin restricción en difusión. En la secuencia T1 con contraste presenta captación en patrón punteado subcortical con tendencia conformar un patrón radiado y lineal perivascular (Fig. 1). RM de columna cervical: lesión hiperintensa en T2/Flair longitudinalmente extensa desde bulbo raquídeo hasta médula dorsal, en disposición centromedular (Fig. 2). En la secuencia contrastada dicha lesión realza con un patrón similar al descrito a nivel supratentorial, a su vez el tronco del encéfalo y la médula cervical muestra captación leptomenígea y parenquimatosa puntillada. Tomografía por emisión de positrones corporal total: cerebro con mayor fijación relativa de fluorodesoxiglucosa (FDG) de ambos estriados en región temporal mesial y en uncus bilateral. Hipometabolismo difuso de gran parte de la corteza cerebral. Captación FDG en tiroides y nódulo tiroideo.

Se profundizó el estudio del nódulo tiroideo con diagnóstico de carcinoma papilar izquierdo y folicular derecho (BRAAF 1). Se realizó tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar y posterior tratamiento con yodo radioactivo. Ante la sospecha de enfermedad de causa inflamatoria

Figura 1 | RM de cerebro con gadolinio. Cortes axiales en secuencia T1 con gadolinio (A y B) se observa captación de contraste en forma de puntillado subcortical con tendencia conformar un patrón radiado y lineal perivascular en diferentes topografías. Este mismo patrón se puede visualizar en el corte sagital (C) y la imagen ampliada (D). Además, en la figura C se puede visualizar una lesión cortical con realce en forma de anillo incompleto



sin etiología precisa se decidió iniciar corticoides con mejoría parcial del cuadro.

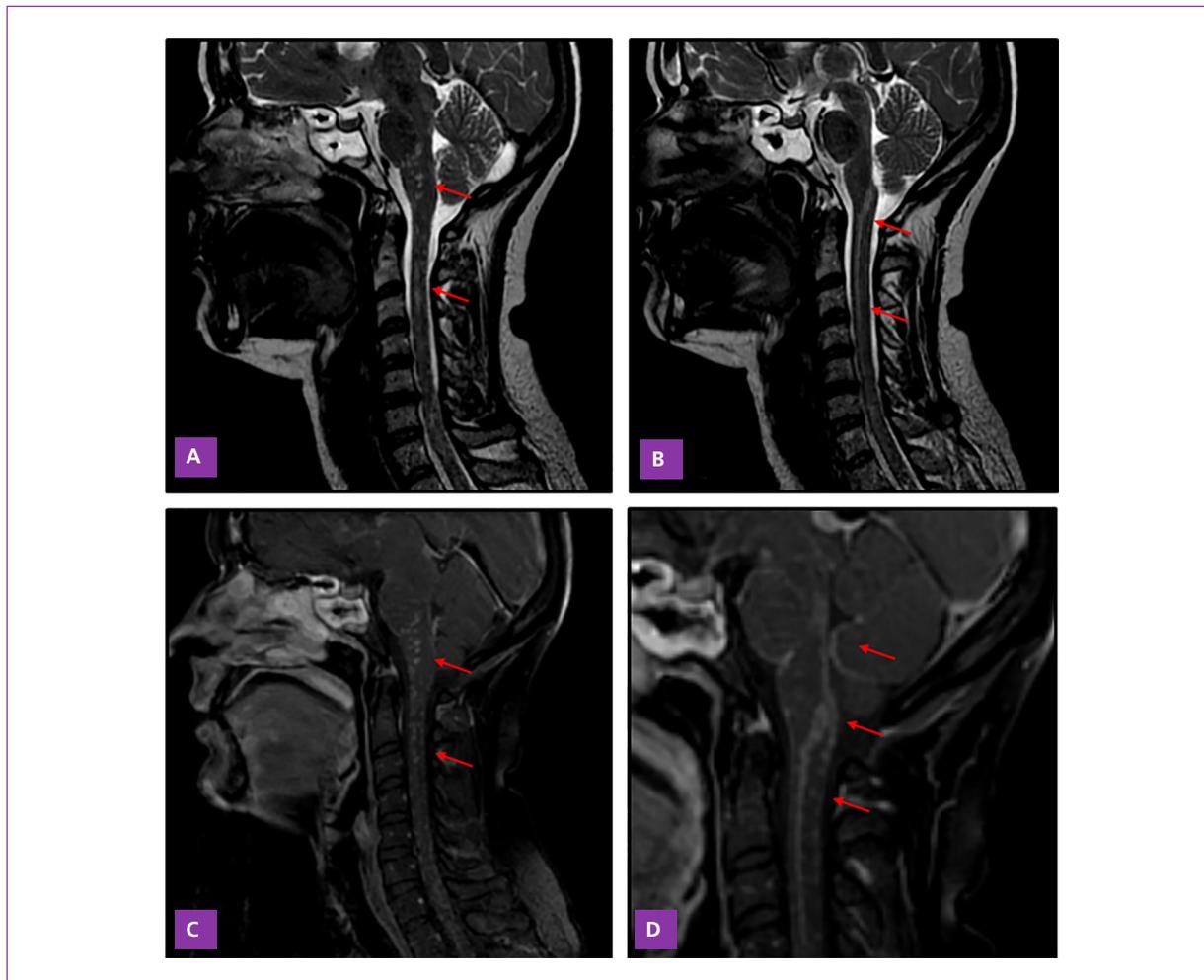
Luego de 6 meses la paciente fue derivada a nuestro centro en CABA, Argentina. Al examen físico presentaba funciones mentales superiores conservadas, agudeza visual cercana y lejana 10/10 campos visuales conservados, visión cromática conservada, pupilas isocóricas reactivas, movimientos oculares extrínsecos sin alteraciones, nistagmo multidireccional no agotable. Pares bajos conservados. Sin rigidez de nuca, kendall 5/5 en todos los grupos musculares, hiperreflexia en miembros superiores y reflejos vivos en miembros inferiores. Hoffman negativo, clonus bilateral, reflejo plantar indiferente bilateral. Hipoestesia y alteración de termoalgia infrapatelar y disestesias en miembros inferiores. Hipopalestesia con nivel T8 en gradiente y abatiestesia en miembros inferiores. Dismetría de

miembros inferiores. Romberg positivo. Marcha taconeante, con aumento de la base de sustentación.

Se realizaron durante su internación nuevos estudios complementarios. Test de Schirmer negativo, evaluación oftalmológica con campo visual computarizado y OCT dentro de parámetros normales, serologías para Whipple negativas, neuroconducción que confirmó los hallazgos previamente descriptos.

Frente a la sospecha clínico e imagenológica, se realizó dosaje de ac anti GFAP en LCR con resultado positivo, título 1:100 y se diagnosticó meningoencefalomielitis por astrocitopatía autoinmune de la proteína ácida fibrilar glial. La paciente continúa seguimiento en nuestro centro sin nuevas recaídas clínicas ni progresión imagenológica, motivo por el cual se decidió conducta expectante sobre el tratamiento según evolución.

Figura 2 | RM de columna cérvico dorsal: En secuencia T2 (A) se observa lesión hiperintensa con forma de puntillado que se extiende desde la unión bulbo-cervical hasta médula dorsal, en disposición centromedular. En la secuencia T2 (B) se muestra la misma lesión con forma lineal. En secuencia T1 con gadolinio e imagen ampliada (C y D) dicha lesión toma contraste con patrón similar al descrito a nivel supratentorial, a su vez el tronco del encéfalo y la médula cervical presentan captación leptomeníngea y parenquimatosa en forma de puntillado



La paciente dio su consentimiento para la publicación de su caso.

Discusión

La meningoencefalomielitis es una de las presentaciones clínicas más frecuentes en la astrocitopatía autoinmune por GFAP³. También puede manifestarse, como en nuestro caso, con neuropatía periférica y neuritis óptica, aunque con menor frecuencia^{2,3}.

Se describe la existencia de comorbilidad autoinmune como diabetes mellitus, artritis reumatoidea, miastenia gravis, hipotiroidismo, en-

fermedad de Graves o alopecia³. Existe además superposición con otras enfermedades mediadas por anticuerpos anti n- metil d- aspartato y Acuaporina 4. Ambos anticuerpos fueron estudiados con resultados negativos en nuestra paciente.

Aunque aún no se encuentra determinada la relación entre el cáncer y esta entidad, su asociación es variable, describiéndose en hasta el 34% de los casos. La mayoría de las veces el diagnóstico oncológico se realiza dentro de los primeros 2 años de inicio del cuadro neurológico. En la serie de pacientes de Dubey D y

col. se describe un paciente con carcinoma de tiroides⁴.

Si bien, se encuentra descripto que hasta en un 18% de los casos la neuroimagen es normal³, es característico encontrar en resonancia magnética de cerebro y médula espinal un patrón imagenológico típico con lesiones subcorticales de sustancia blanca en FLAIR/T2, además del realce perivascular radial en sentido perpendicular al ventricular asociado en ocasiones a captación de contraste leptomeníngeo tanto supra como infratentorial y a lo largo de la médula espinal². Frecuentemente estas lesiones presentan mejoría parcial o total posterior a tratamiento con corticoides. Aunque dichos hallazgos son de vital importancia para la sospecha de esta entidad, no son patognomónicos, por lo que es preciso considerar y descartar otras afecciones que se pueden asemejar tales como vasculitis primaria del sistema nervioso central, sarcoidosis, CLIPPERS, algunas colagenopatías como enfermedad de Sjögren y la infiltración neoplásica.

El anticuerpo anti GFAP presenta mayor sensibilidad y especificidad en LCR, en comparación con su pesquisa en suero. Razón que motivó en nuestro caso, dada la alta sospecha por el cuadro clínico e imagenológico, a realizar el dosaje en LCR⁵.

Se presentó como una meningoencefalomielitis que a su vez incluyó otros elementos clínicos relevantes como la neuropatía periférica y la neuritis óptica. Todas estas manifestaciones están descriptas dentro del espectro clínico de la astrocitopatía autoinmune asociada a GFAP.

Nos parece relevante tener presente esta entidad e incluirla como un nuevo diagnóstico diferencial frente a cuadros compatibles con hallazgos imagenológicos característicos.

Recalamos la necesidad de realizar la exclusión razonable de diagnósticos alternativos y, bajo la sospecha diagnóstica, realizar la determinación de anticuerpos en LCR.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Lucchinetti CF, Guo Y, Popescu BF, et al. The pathology of an autoimmune astrocytopathy: lessons learned from neuromyelitis optica. *Brain Pathol* 2014; 24: 83-97.
2. Shan F, Long Y and Qiu W, et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: A review of the literature. *Front Immunol* 2018; 9: 2802.
3. Flanagan EP, Hinson SR, Lennon VA, et al. Glial fibrillary acidic protein immunoglobulin G as biomarker of autoimmune astrocytopathy: Analysis of 102 patients. *Ann Neurol* 2017; 81: 298-309.
4. Dubey D, Hinson SR, Jolliffe EA, Zekeridou A, et al. Autoimmune GFAP astrocytopathy: prospective evaluation of 90 patients in 1 year. *J Neuroimmunol* 2018; 321: 157-63.
5. Huang J, Huang W, Zhou R, et al. Detection and significance of glial fibrillary acidic protein antibody in autoimmune astrocytopathy and related diseases. *Ann Transl Med* 2023; 11: 288.