

Encefalitis autoinmune asociada con anticuerpos contra el receptor de N-metil-D-aspartato

Tania Alejandra Félix-Esquer,* Marlen Esmeralda Muñoz-Valencia,* Mario Alberto Torres-Amaya*

RESUMEN

Introducción. La encefalitis asociada a anticuerpos contra el receptor de NMDA (N-metil-D-aspartato) es una entidad rara, pero es la causa más frecuente de encefalitis autoinmune, con afección principalmente a mujeres jóvenes. **Objetivo.** Revisar conceptos actuales en su diagnóstico y manejo. **Caso clínico.** Mujer de 13 años de edad que se presentó en Urgencias sin antecedentes de importancia, que se presentó en Urgencias en dos ocasiones con estado epiléptico; ameritó coma barbitúrico. El protocolo de estudio incluyó determinación de anticuerpos antirreceptor NMDA en el líquido cefalorraquídeo, en ausencia de otra alteración en los estudios se concluyó con el diagnóstico de encefalitis autoinmune secundaria a la presencia de anticuerpos contra el receptor NMDA. **Conclusión.** La sospecha clínica debe ser alta para dirigir el diagnóstico y tratamiento, ya que es una patología reversible y recuperable.

Palabras clave. Encefalitis autoinmune, crisis convulsivas refractarias, estado epiléptico.

ABSTRACT

Background. Encephalitis associated with anti-NMDA (N-Methyl-D-Aspartate) receptor antibodies, is a rare entity, but is the most frequent cause of autoimmune encephalitis, a condition that affects mainly young women. **Objective.** Review of the current concepts, diagnosis and management of autoimmune encephalitis. **Clinical case.** A 13 year old teenage presented to the Emergency Department on two occasions with status epilepticus, that warranted barbituric coma to alleviate the seizures. The patient had no pathological history of importance, and no previous events. The diagnostic approach yielded negative results in all studies made, and in the absence of abnormal findings, a determination of anti-NMDA receptor antibodies in cerebrospinal fluid was included, which resulted positive. The diagnosis of autoimmune encephalitis was made, secondary to the presence of anti-NMDA receptor antibodies. **Conclusion.** There should be a high clinical suspicion of this pathology in order to guide the diagnosis and treatment approach, since it is a reversible and recoverable condition.

Key words. Autoimmune encephalitis, refractory seizures.

INTRODUCCIÓN

La encefalitis secundaria a anticuerpos contra el receptor de N-metil-D-aspartato fue reconocida como síndrome paraneoplásico en teratomas ováricos en 2005¹ y caracterizada en 2007;² es la causa más frecuente de encefalitis autoinmune³ y está dentro del espectro de encefalopatías

rápidamente progresivas, potencialmente reversibles, incluida en las causas de encefalitis de origen desconocido; afecta ambos sexos (80% en mujeres).⁴ Su fisiopatología consiste en la formación de inmunoglobulinas del tipo G (IgG) contra la subunidad GluN1 del receptor N-metil-D-aspartato.⁵

El receptor NMDA tiene funciones críticas en la transmisión sináptica y la plasticidad neuronal. El ataque inmunológico a este receptor produce un cuadro clínico característico con síntomas que afectan a varios sistemas.⁶

* Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud.

El paciente típico, portador de encefalitis anti-NDMA-R, es una mujer joven previamente sana que se presenta con cambios en la conducta de forma aguda y severa, y disturbios cognitivos, su diagnóstico diferencial debe incluir psicosis aguda, encefalopatía viral y otras encefalopatías autoinmunes.

No existe un tratamiento estandarizado para esta entidad; sin embargo, se ha reportado que la implementación de terapias inmunomoduladoras permite una resolución más rápida del cuadro clínico.⁷

El objetivo de presentar este caso es revisar conceptos actuales en su diagnóstico y manejo.

CASO CLÍNICO

Mujer de 13 años de edad que se presentó a Urgencias sin antecedentes de importancia, con cambios en la conducta (agresividad) asociados a crisis convulsiva parcial secundariamente generalizada que progresaba a estado epiléptico refractario a tratamiento anticonvulsivante con benzodiacepinas, ácido valproico, difenilidantoina. Ingresó a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrico (UCIP) con coma barbitúrico a dosis tope de fenobarbital, su manejo inicial incluyó Aciclovir. La resonancia magnética nuclear (RMN) contrastada con gadolinio de encéfalo reportó datos compatibles con meningoencefalitis, la punción lumbar no mostró alteraciones. A los 22 días de estancia con mejoría, egresó a piso y posteriormente a su domicilio con manejo anticonvulsivante. A los ocho meses reingresó nuevamente con estado epiléptico a la UCIP y se manejó con coma barbitúrico por cinco días; cursó con arritmias cardiacas que ameritaron desfibrilación, así como neumonía asociada a ventilador, pancreatitis Baltazar B, choque séptico y trombosis de la vena iliaca externa.

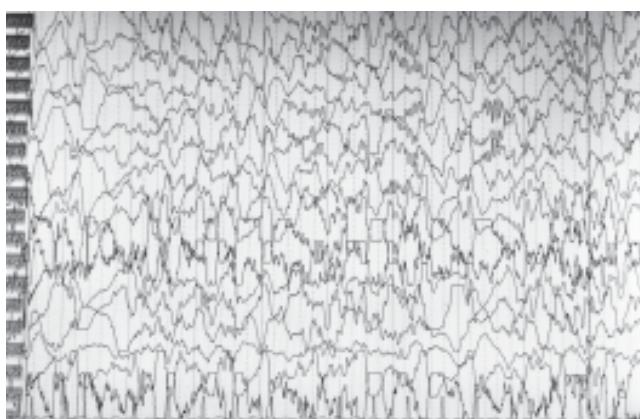


Figura 1. Electroencefalograma con actividad epiléptica de predominio frontal derecho.

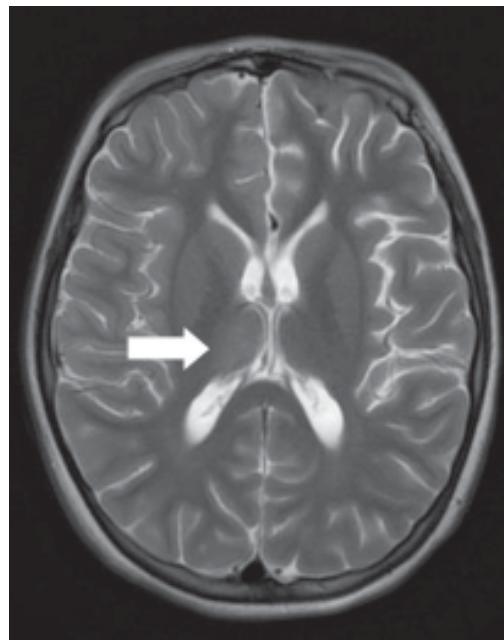


Figura 2. Resonancia magnética que muestra lesión en tálamo derecho.

Los estudios complementarios incluyeron tomografía axial computarizada de cráneo que se reportó normal, citológico, citoquímico y cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) normal, el electroencefalograma con actividad epiléptica de predominio frontal derecho (Figura 1) y la RMN con lesión en tálamo derecho (Figura 2). Potenciales evocados visuales normales. TORCH negativo. Inmunoglobulinas séricas y complementos normales. Perfil hormonal normal. Anticuerpos para lupus eritematoso sistémico negativo. Anticuerpos antitiroideos negativos. Perfil tiroideo normal. Reporte en suero de linfopenia relativa, baja proporción de linfocitos T y baja activación de linfocitos T; $CD4 < CD8 + < B$, así como reporte en LCR de linfocitos recuperados, 73% correspondió a células T con mayor activación de células CD4+. Muestra de LCR con presencia de autoanticuerpos de la clase IgG contra proteínas de origen neural 50-60, menor proporción de 75 Kd, presencia de autolgMs contra proteínas de 100 Kd. Positivo para NMDA. Negativo para glutamato.

Con la confirmación del diagnóstico de encefalitis por anticuerpos antirreceptor de NMDA, se inició tratamiento con esteroide intravenoso y gammaglobulina humana, con mejoría progresiva del cuadro clínico.⁸

DISCUSIÓN

La encefalitis antirreceptor de NMDA es una patología neurológica autoinmune documentada en la población

pediátrica de modo creciente en los últimos años. La etiopatogenia se desconoce, pero se describe una predisposición a la autoinmunidad en un contexto tumoral o tras una infección vírica.⁹ Debido a que se puede diagnosticar un teratoma después de varios meses, se recomienda una vigilancia estrecha al menos durante los dos años siguientes al diagnóstico de encefalitis.¹⁰

La patología es asociada y mediada por los anticuerpos anti-NMDA-NR1; es un desorden neurológico severo, tratable y potencialmente reversible, el cual se presenta con déficit de memoria, síntomas psiquiátricos, inestabilidad autonómica, incluyendo hipoventilación y convulsiones. En esta enfermedad los problemas de memoria y los cambios de comportamiento pueden iniciar antes de las convulsiones.¹¹

Las manifestaciones clínicas incluyen:¹²

- Una fase prodrómica con síntomas inespecíficos como fiebre, cefalea y náuseas.
- Una fase psicótica con alteraciones emocionales, amnesia y comportamiento extraño.
- Fase insensible con síntomas semejantes a catalepsia y postura distónica atetoides.
- Fase de hipercinesia orofacial y orolingual.
- Fase de recuperación gradual o completa.

Las disquinesias orolinguofaciales son los movimientos anormales más característicos. Este desorden del movimiento frecuentemente ocurre junto con la coreoatetosis de extremidades y tronco, crisis oculógiras, distonía, rigidez y opistotónos. Es importante reconocer este patrón de movimiento porque este desorden es una causa tratable de neuromorbilidad severa.¹³

El análisis de LCR suele demostrar pleocitosis leve, en el EEG se observa enlentecimiento generalizado, en ocasiones acompañado de convulsiones eléctricas. La RM cerebral suele ser normal, mientras que en el PET-TAC podrían observarse imágenes compatibles con hipermetabolismo en lóbulos frontales y temporales. El diagnóstico definitivo se realiza mediante la detección de anticuerpos frente a la subunidad NR1 del receptor de NMDA en suero y/o LCR.¹⁴ Se reporta en otra literatura que no aparecen signos específicos en la RM ni en el LCR, y el diagnóstico requiere en todos los casos la existencia de anticuerpos circulantes.⁵

El diagnóstico diferencial incluye causas virales y autoinmunes, incluyendo virus del herpes simple y virus del herpes humano,⁶ lupus eritematoso sistémico, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, síndrome de Sjögren, encefalopatía asociada a tiroiditis de Hashimoto y angitis primaria o sistémica. También se debe excluir ingestión

tóxica (monóxido de carbono y metanol), porfiria, desórdenes mitocondriales y desórdenes del metabolismo de aminoácidos.¹⁵

La inmunosupresión es la principal línea de tratamiento para detener el proceso autoinmune. El tratamiento debe empezar con corticoesteroides intravenosos, plasmaférésis o gammaglobulina humana intravenosa. Si el paciente no tiene respuesta adecuada o presenta deterioro, el tratamiento con rituximab, ciclofosfamida, o ambos, está indicado. Se ha propuesto la inmunosupresión crónica con micofenolato o azatioprina.¹⁶

El tratamiento sintomático del trastorno de movimiento hiperquinético puede ser difícil. Pero se han probado fármacos como el valproato, haloperidol, benzodiacepinas y tetrabenazina.¹³

Seis semanas es la media de tiempo de mejoría clínica, más de 75% de los pacientes tiene una recuperación sustancial que se produce en el orden inverso de aparición de los síntomas y se asocia con una disminución de los títulos de anticuerpos. La recaída se produce en 25% de los casos.⁵

Todos los pacientes requieren de un equipo multidisciplinario, con posibilidad de recuperación parcial o completa.¹⁶ Debido a que la presentación clínica con frecuencia incluye la disminución funcional en las habilidades motoras, el autocuidado y la cognición, se debe involucrar a profesionales en rehabilitación, lo que debería ayudar a mejorar los resultados funcionales y disminuir el tiempo necesario en un centro de rehabilitación integral.¹⁷

CONCLUSIÓN

La encefalitis por anticuerpos antirreceptor de NMDA presenta diversas fases clínicas, a pesar de la duración o gravedad del cuadro clínico, es una patología que suele responder a la inmunoterapia. Más de la mitad de los pacientes presenta mejoría tras recibir terapia de inmodulación y la mayoría tiene mejoría completa de la enfermedad. El pronóstico depende del diagnóstico y tratamiento precoz, generalmente es satisfactorio, pero la recuperación es lenta y se presentan recaídas en algunos pacientes; asimismo, cabe mencionar que requiere de la intervención de un equipo multidisciplinario para mejorar la calidad de vida del paciente, y aunque no es una patología común en nuestro medio, es importante tenerla en cuenta en los diagnósticos diferenciales de encefalitis aguda en pacientes pediátricos.

REFERENCIAS

1. Vitaliani R, Mason W, Ances B, Zwerdling T, Jiang Z, Dalmau J, et al. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and



- hipoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2005; 58(4): 594-604.
2. Dalmau J, Bataller L. Limbic encephalitis: the new cell membrane antigens and a proposal of clinical-immunological classification with therapeutic implications. *Neurologia* 2007; 22: 526-37.
 3. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 2010; 10(12): 835-44.
 4. Suárez DV, Rojas HJP, Castillo CGE, Díaz JE, Montero RFJ. Encefalitis por anticuerpos contra el receptor N-metil D-aspartato (NMDAR) en Pediatría. Reporte de caso y revisión de literatura. *Acta Neurol Colomb* 2014; 30(3): 193-9.
 5. Dalmau J, Lancaster E, Martinez Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice Gordon R, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NDMAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011; 10(1): 63-4.
 6. Mann AP, Grebenciucova E, Lukas RV. Anti-N-methyl-D-aspartate-receptor encephalitis: diagnosis, optimal management and challenges. *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10: 517-25.
 7. Zekridou A, Karantoni E, Viaccoz A, Ducray F, Gitiaux C, Villega F, et al. Treatment and outcome of children and adolescents with N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *J Neurol* 2015; 262(8): 1859-66.
 8. DeSena AD, Noland DK, Matevosyan K, King K, Phillips L, Qureshi SS, et al. Intravenous methylprednisolone versus therapeutic plasma exchange for treatment of Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antibody Encephalitis: A retrospective review. *J Clin Apher* 2015; 30(4): 212-6.
 9. González Toro MC, Jadrake Rodríguez R, Sempere Pérez A, Martínez Pastor P, Jover Cerdá G, Gómez Gosálvez F. Encefalitis antirreceptor de NMDA: dos casos pediátricos. *Rev Neurol* 2013; 57(11): 504-8.
 10. Ben Azoun M, Taténcloux S, Deiva K, Blanc P. Deux cas pédiatriques d'encephalite auto-immune à anticorps anti-récepteur NMDA. *Arch Pediatr* 2014; 21(11): 1216-19.
 11. Levite M. Glutamate receptor antibodies in neurological diseases: anti-AMPA-GluR3 antibodies, anti-NMDA-NR1 antibodies, anti-NMDA-NR2A/B antibodies, anti-mGluR1 antibodies or anti-mGluR5 antibodies are present in subpopulations of patients with either: epilepsy, encephalitis, cerebellar ataxia, systemic lupus erythematosus (SLE) and neuropsychiatric SLE, Sjögren's syndrome, schizophrenia, mania or stroke. These autoimmune anti-glutamate receptor antibodies can bind neurons in few brain regions, activate glutamate receptors, decrease glutamate receptor's expression, impair glutamate-induced signaling and function, activate blood brain barrier endothelial cells, kill neurons, damage the brain, induce behavioral/psychiatric/cognitive abnormalities and ataxia in animal models, and can be removed or silenced in some patients by immunotherapy. *J Neural Transm* 2014; 121(8): 1029-75.
 12. Shruthi TK, Shuba S, Rajakumar PS, Chitrambalam S. Anti-NMDA Receptor Encephalitis in an Adolescent. *Indian Pediatr* 2014; 51(5): 405-6.
 13. Suthar R, Sankhyan N, Singh P. Hyperkinetic movement disorder in a girl with Anti-NMDA receptor encephalitis. *Indian Pediatrics* 2016; 53(1): 81.
 14. Rincón López E, Rodríguez Vega H, Pietropaolo D, Mejías A. Encefalitis por anticuerpos anti-NMDA en pediatría: una entidad potencialmente tratable. *An Pediatr* 2015; 82(5): e252-e254.
 15. Chapman MR, Vause HE. Anti-NMDA Receptor Encephalitis: Diagnosis, Psychiatric Presentation, and Treatment. *Am J Psychiatry* 2011; 168(3): 245-51.
 16. Mann A, Machado NM, Liu N, Mazin AH, Silver K, Afzal KI. A multidisciplinary approach to the treatment of anti-NMDA-Receptor antibody encephalitis: A case and review of the literature. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012; 24(2): 247-54.
 17. Houtrow AJ, Bhandal M, Pratini NR, Davidson L, Neufeld JA. The Rehabilitation of Children with Anti-NMDA-Receptor Encephalitis: A Case Series. *Am J Phys Med Rehabil* 2012; 91(5): 435-41.

Solicitud de sobretiros:

Dra. Marlen Esmeralda Muñoz-Valencia
 Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica
 Hospital Juárez de México
 Av. Instituto Politécnico Nacional, Núm. 5160
 Col. Magdalena de las Salinas
 C.P. 07760, México, D.F.
 Tel. 5747-7560, ext. 7697
 Correo electrónico:
 marlenesmeralda275@hotmail.com