

Encefalitis por anticuerpos contra receptores de N-Metil-D-Aspartato

Encephalitis due to antibodies against N-Methyl-D-Aspartate receptors

Alberto Dariel Ramírez González^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-1828-9493>

Ariane Martínez Santiuste¹ <https://orcid.org/0000-0003-4798-2999>

Omar Lázaro Valdés Sánchez¹ <https://orcid.org/0000-0001-6758-4328>

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Unidad de Cuidados Intermedios Polivalentes. Hospital Docente Clínico Quirúrgico “Miguel Enríquez Espinosa”. La Habana, Cuba.

*Autor para correspondencia: alberto.ramirez90@nauta.cu

RESUMEN

Introducción: La encefalitis por anticuerpos antireceptores N-Metil-D-Aspartato es una enfermedad predominante en pacientes jóvenes.

Objetivo: Describir la evolución clínica y el tratamiento de una paciente diagnosticada con encefalitis por anticuerpos antireceptores N-Metil-D-Aspartato.

Presentación del caso: Paciente femenina, de 23 años de edad, operada de comunicación interauricular quince años previos. Fue traída al centro de salud por presentar convulsiones, excitación psicomotriz, alucinaciones auditivas y cambios conductuales de larga data de evolución, con empeoramiento en las últimas semanas. Para su confirmación diagnóstica se cumplió con los criterios clínicos de probabilidad y definitivos (*a posteriori*). La evolución fue favorable con la terapéutica prescrita.

Conclusiones: La encefalitis por anticuerpos antireceptores N-Metil-D-Aspartato forma parte de las encefalitis autoinmunes y, actualmente, es tratable. Su clínica, caracterizada por síntomas neuropsiquiátricos, convulsiones y movimientos anormales, debe hacer sospechar la posibilidad de esta enfermedad

neurológica. Las características clínicas y analíticas del caso presentado concordaron con los criterios diagnósticos establecidos. El pronóstico suele ser favorable, por la adecuada respuesta a la terapéutica inmunosupresora, lo cual ocurrió en el caso descrito.

Palabras clave: autoinmunidad; encefalitis; receptores N-Metil-D-Aspartato.

ABSTRACT

Introduction: Encephalitis due to anti-N-Methyl-D-Aspartate receptor antibodies is a predominant disease in young patients.

Objective: To describe the clinical course and treatment of a patient diagnosed with encephalitis due to anti-N-Methyl-D-Aspartate receptor antibodies.

Case report: This is the case of a 23 year-old female patient, operated on for atrial septal defect fifteen years ago. She was brought to the health center due to seizures, psychomotor excitement, auditory hallucinations and long-standing behavioral changes, with worsening in recent weeks. For diagnostic confirmation, the clinical criteria of probability and definitive (a posteriori) were met. The evolution was favorable by using the prescribed therapy.

Conclusions: Encephalitis due to anti-N-Methyl-D-Aspartate receptor antibodies is part of the autoimmune encephalitides and it is currently treatable. His clinic, characterized by neuropsychiatric symptoms, seizures and abnormal movements, should lead to suspect the possibility of this neurological disease. The clinical and analytical characteristics of the reported case agreed with the established diagnostic criteria. The prognosis is usually favorable, due to adequate response to immunosuppressive therapy, which occurred in the case reported.

Keywords: autoimmunity; encephalitis; N-Methyl-D-Aspartate receptors.

Recibido: 14/01/2021

Aprobado: 24/03/2021

Introducción

Los receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA) son ionotrópicos del glutamato, el principal aminoácido excitatorio del sistema nervioso central. Estos se han convertido en un foco de atención, debido a sus implicaciones en procesos fisiológicos y patológicos importantes, como son la plasticidad sináptica, la excitotoxicidad, así como en los mecanismos de génesis y mantenimiento del dolor.^(1,2,3)

La encefalitis por anticuerpos antireceptores NMDA es una enfermedad predominante en pacientes jóvenes; 80 % de los casos es del sexo femenino; el promedio etario, de 21 años y está asociada a tumor en 43 % de los pacientes.^(4,5) Se describen tres etapas; la primera es un pródromo similar a una virosis respiratoria o gastroenteritis. En la segunda se agregan conductas estereotipadas y reducción de producción de lenguaje que puede llegar al mutismo y catatonía. Finalmente, aparecen movimientos anormales, entre ellos, las disquinesias faciales, inestabilidad autonómica y una disminución del nivel de conciencia con hipoventilación. Pueden presentarse crisis convulsivas parciales motoras o parciales complejas, incluso, estatus epilépticos.^(4,5)

Este estudio tuvo el objetivo de describir la evolución clínica y el tratamiento de una paciente diagnosticada con encefalitis por anticuerpos antireceptores N-Metil-D-Aspartato.

Presentación del caso

Se presenta paciente femenina, de 23 años de edad, de color de la piel blanco, con antecedentes patológicos personales de haber sido operada de comunicación interauricular quince años previos. Hace seis años comenzó a presentar episodios convulsivos tónico-clónicos generalizados, acompañados de cambios conductuales, momento en el que se le diagnosticó con *neurolupus* tras estudios realizados por Reumatología, en una institución de nivel terciario. Comenzó con tratamiento inmunosupresor con dexametasona y cloroquina, el que

continuó hasta hace dos años cuando fue reevaluada (segunda opinión) y se derogó dicho diagnóstico por no cumplir con los criterios para su determinación.

Síntomas principales

En noviembre de 2020 fue atendida en el cuerpo de guardia, del Hospital Docente Clínico Quirúrgico “Miguel Enríquez Espinosa”. Se evaluó en el Departamento de Medicina Interna, tras referir el familiar que desde hacía dos semanas reaparecieron nuevos eventos convulsivos, acompañados de trastornos conductuales (agitación psicomotriz y agresividad) y alucinaciones auditivas que progresaban con intensidad y frecuencia en el tiempo, cuadro que se interpretó como psicosis orgánica.

Hallazgos clínicos

En el momento del ingreso en la sala de observaciones, se constató positivo al examen físico:

Sistema nervioso central (SNC): Escala de Coma de Glasgow [apertura ocular 4 puntos, respuesta verbal 4 puntos, respuesta motora 6 puntos (14 puntos)].

Orientación fluctuante. Sin signos focales ni meníngeos.

Fondo de ojo: normal

Seguimiento y resultados clínicos:

Se interconsultó el caso con el servicio de Neurología, quienes, atendiendo a la clínica y la edad de la paciente, plantearon como diagnóstico presuntivo una encefalitis autoinmune del tipo NMDA. Sugirieron iniciar tratamiento con inmunosupresores y realizar estudios del Líquido cefalorraquídeo (LCR) citoquímico, inmunológico, microbiológico y bacteriológico.

Inmediatamente se ingresó en la sala de terapia intermedia polivalente para mayor vigilancia, atendiendo a las características del caso.

Se recibió a la paciente con agitación psicomotriz de intensidad oscilante, más frecuente en horarios nocturnos, con mecánica ventilatoria conservada y adecuado estado hemodinámico. Los criterios diagnósticos de esta enfermedad nosológica se detallan en el **Cuadro**, coinciden con los criterios de probabilidad.

Cuadro - Síntesis de la evaluación diagnóstica

Criterios diagnósticos para encefalitis por anticuerpos antireceptores NMDA ⁽⁶⁾
Probable
Debe cumplir los 3 criterios: 1. Perfil subagudo de menos de 3 meses de evolución, con 4/6 síntomas: a) Alteraciones cognitivas o de la conducta (psiquiátricas). b) Alteraciones del habla (mutismo, reducción del lenguaje). c) Crisis epilépticas. d) Movimientos anormales, disquinesias, rigidez o posturas anormales. e) Disminución del nivel de conciencia. f) Disfunción autonómica o hipoventilación central. 2. Al menos uno de los siguientes exámenes: a) EEG anormal: lentitud o desorganización, actividad epileptiforme, <i>extreme delta brush</i> . b) LCR con pleiocitosis o bandas oligoclonales. 3. Exclusión de otras causas.
Definitiva
1. Uno o más de los criterios en 1. 2. Presencia de anticuerpos IgG antireceptores Glu N1 de NMDA 1.

NMDA: N-Methyl-D-Aspartato; EEG: Electroencefalograma; LCR: Líquido cefalorraquídeo

Se tomó muestra de LCR para los estudios orientados por los especialistas de Neurología.

Exámenes de laboratorio:

Hemograma completo: Hemoglobina: 12 g/L, Leucograma $7,5 \times 10^9/L$

Coagulograma (Kaolín, tiempo de protrombina, tiempo de coagulación y sangramiento): Normal

Ionograma y Gasometría: normales

VIH: negativo

VDRL: no reactiva

LCR: Aspecto macroscópico claro, transparente y salida a normotensión;

Citoquímico: 28 leucocitos/mm³ a predominio linfocitario 86 %, Pandy + y glucemia 5,2 mmol/L. Bacteriológico: sin crecimiento.

Estudios de imágenes:

Tomografía axial computarizada craneal simple: sin alteraciones.

Ultrasonido abdominal: sin alteraciones.

Otros métodos de diagnóstico utilizados:

EEG: actividad *theta* difusa y paroxismos focales.

Diagnóstico diferencial:

Se descartaron las encefalitis infecciosas por virus herpes simple, meningoencefalitis bacterianas, vasculitis y linfomas primarios del SNC.

Intervenciones terapéuticas

En base al diagnóstico presuntivo se inició tratamiento farmacológico con:

-Metilprednisolona: 30 mg/kg por 5 días.

-Inmunoglobulina humana G (Intacglobín) (dosis inmunosupresora): 400 mg/kg/día por 10 días.

Para mejor monitorización integral del caso, se decidió colectivamente su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos, y retornó a la Unidad de Cuidados Intermedios tras ocho días de evolución sin ningún incidente a reportar y sin necesidad de reajuste de tratamiento farmacológico indicado previamente. En ese momento, la paciente presentaba ecolalia, bradipsiquia, desorientación en tiempo y espacio, y agitación psicomotriz ocasional.

El caso se evaluó, entonces, por especialistas del Instituto de Neurología y Neuroimagen, quienes concordaron con el abordaje del caso y recomendaron asociar benzodiazepinas (clonazepam o clobazam) al tratamiento.

El LCR se recibió positivo al diagnóstico presuntivo en días posteriores (presencia de IgG contra receptores de NMDA) (Cuadro).

La paciente avanzó paulatinamente hacia la resolución del cuadro, por lo cual se trasladó a la sala de Neurología para continuar tratamiento, tras cumplir varios días de evolución satisfactoria en el servicio.

Discusión

Este caso reafirma la adecuada respuesta a la terapia inmunosupresora temprana, además del pronóstico favorable, aunque de lenta resolución. No se encontró tumoración asociada en esta paciente, ni se describió fase prodrómica.

Un reporte de 577 pacientes con encefalitis por anticuerpos contra receptores NMDA (357 no asociados a una neoplasia) demostró una mejoría a las cuatro semanas en la mitad de los sujetos, tras el inicio de inmunoterapia de primera línea (esteroides, inmunoglobulina intravenosa o plasmaféresis),⁽⁷⁾ similar al caso reportado.

En un reporte peruano, la paciente también tuvo una evolución favorable tras cuatro semanas de tratamiento inmunosupresor.⁽⁸⁾ No sucedió así en un caso ecuatoriano que presentó una evolución tórpida por complicaciones como la insuficiencia respiratoria, infección nosocomial y fallo renal.⁽⁹⁾

Como limitaciones de este trabajo se debe destacar la no realización de Resonancia Magnética Cerebral entre los exámenes indicados, aunque se considera un estudio inespecífico.

Conclusiones

La encefalitis por anticuerpos antireceptores NMDA forma parte de las encefalitis autoinmunes y, actualmente, es tratable. Su clínica, caracterizada por síntomas neuropsiquiátricos, convulsiones y movimientos anormales, debe hacer sospechar la posibilidad de esta enfermedad neurológica. Las características clínicas y analíticas del caso presentado concordaron con los criterios diagnósticos establecidos. El pronóstico suele ser favorable, por la adecuada respuesta a la terapéutica inmunosupresora; lo cual ocurrió en el caso descrito.

Referencias bibliográficas

1. Furukawa H, Singh SK, Mancusso R, Gouaux E. Subunit arrangement and function in NMDA receptors. *Nature*. 2005;438(7065):185-92. Doi: <https://doi.org/10.1038/nature04089>

2. Flores-Soto ME. Structure and function of NMDA-type glutamate receptors subunits. *Neurología*. 2012;27(5):301-10. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.10.014>
3. Paoletti O. Molecular basis of NMDA receptor functional diversity. *Eur J Neurosci*. 2011;33(8):1351-65. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07628.x>
4. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Izuka 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 [citado: 12/12/2020];12(2):157-65. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23290630/>
5. Dalmau J, Lancaster E, Martínez-Hernández E, Rosenfeld MR, Balice Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. 2011 [citado: 12/12/2020];10(1):63-74. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21163445/>
6. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016 [citado: 12/12/2020];15(4):391-404. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26906964/>
7. Irani SR, Bera K, Waters P. NMDA antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain*. 2010 [citado: 12/12/2020];133(6):1655-67. Disponible en: <https://academic.oup.com/brain/article/133/6/1655/356918>
8. Palomino H, De la Cruz W, Segura D, Delgado J. Encefalitis por anticuerpos contra receptores de N-metil-D-aspartato y síndrome de DRESS secundario a fenitoína. *Rev Neuropsiquiatr*. 2017 [citado: 12/12/2020];80(3):200-5. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-85972017000300007
9. Salazar F, Saltos F, Cevallos J, Romero G. Encefalitis Autoinmune Anti-Receptor NMDA Reporte de Caso Clínico y Revisión de Literatura. *Revista Ecuatoriana de Neurología*. 2020 [citado: 12/12/2020];29(1):165-70. Disponible en: http://revecuatneurol.com/magazine_issue_article/encefalitis-autoinmune-

[anti-receptor-nmda-caso-clinico-revision-literatura-anti-nmda-receptor-encefalitis-case-report-review-literature/](#)

Conflictos de intereses

Todos los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Alberto Dariel Ramírez González

Curación de datos: Alberto Dariel Ramírez González, Arianne Martínez Santiuste

Análisis formal: Alberto Dariel Ramírez González

Adquisición de fondos: Alberto Dariel Ramírez González

Investigación: Alberto Dariel Ramírez González, Omar Lázaro Valdés Sánchez

Metodología: Alberto Dariel Ramírez González

Administración del proyecto: Alberto Dariel Ramírez González, Arianne Martínez Santiuste

Recursos: Alberto Dariel Ramírez González

Software: Alberto Dariel Ramírez González

Supervisión: Arianne Martínez Santiuste, Omar Lázaro Valdés Sánchez

Validación: Alberto Dariel Ramírez González, Arianne Martínez Santiuste y Omar Lázaro Valdés Sánchez

Visualización: Alberto Dariel Ramírez González

Redacción (borrador original): Alberto Dariel Ramírez González

Redacción (revisión y edición): Arianne Martínez Santiuste, Omar Lázaro Valdés Sánchez