

Artículo de revisión

Síndromes neuropsiquiátricos asociados a encefalitis autoinmune

López-Sandoval M.A. (1), Aldana-López J.A.(2),

(1) Médico residente en Psiquiatría en el Instituto Jalisciense de Salud Mental, Universidad de Guadalajara, (2) Médico Psiquiatra por la Universidad de Guadalajara. Subdirector de Desarrollo institucional en el Instituto Jalisciense de Salud Mental.

Resumen

Las encefalitis autoinmunes son condiciones en donde la generación de autoanticuerpos antineuronales produce una severa inflamación del cerebro, que se manifiesta a través de un amplio espectro de expresiones clínicas que van desde la epilepsia, hasta trastornos del movimiento y diversos síndromes psiquiátricos; Pueden afectar tanto a población pediátrica como adulta, y suelen estar relacionadas con distintas etiologías (paraneoplásicas, parainfecciosas, criptogénicas). A pesar de ser consideradas enfermedades raras y poco reconocibles, su sospecha oportuna como diagnóstico diferencial, puede permitir el inicio temprano de la inmunoterapia, que, junto a la titulación de autoanticuerpos, son los factores pronósticos más relevantes en el curso de la enfermedad. Este artículo sumariza los hallazgos fisiopatológicos, las características de los síndromes neuropsiquiátricos asociados a distintos autoanticuerpos antineuronas, el abordaje diagnóstico y terapéutico.

Palabras clave: encefalitis autoinmune, fisiopatología, síndromes neuropsiquiátricos.

Abstract

Autoimmune encephalitis are rare conditions in which neuronal antibodies produce severe inflammation of the brain, clinical manifestations include a wide variety ranging from epilepsy to movement disorder and some types of psychiatric syndromes; it may affect adults and pediatric population, and are related to different etiologies (neoplastic, infectious and cryptogenic). Despite of being considered rare conditions, it's clinical suspicion as well as being considered as a differential diagnosis, may provide the early management with immunotherapy, that in combination of autoantibodies titer are the most relevant prognostic features in the course of this illness. This article summarize the pathophysiologic features, the clinical manifestations of the neuropsychiatric syndromes associated to antineuronal antibodies, the diagnostic and therapeutic approach

Key Words: autoimmune encephalitis, neuropsychiatric syndromes, pathophysiology.

Introducción

El término Encefalitis Autoinmune se usa para describir un grupo de trastornos neurológicos con síntomas de disfunción límbica y extralímbica en asociación con anticuerpos contra antígenos de superficie neuronal (CSAab) o anticuerpos contra antígenos sinápticos (SyAab)^{1,2} reportados desde 1968 como encefalitis límbica reconocidas inicialmente como fenómenos paraneoplásicos raros.³ Los datos clínicos de encefalitis límbica incluyen, confusión, fallos en memoria de trabajo, cambios en personalidad, convulsiones.

La encefalitis autoinmune es la causa más común de encefalitis no infecciosa, y se estima que alrededor del 20% de todas las encefalitis son autoinmunes.⁴ En el Proyecto Encefalitis de California, se encontró que hasta el 47% de las personas menores de 30 años que cursan con encefalitis, tienen anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato (anti-NMDAr)² El curso de la enfermedad suele ser agudo o subagudo, pudiendo evolucionar a cuadros crónicos.⁵ Los mecanismos por los cuales se puede desarrollar esta condición son: tumorales

(paraneoplásicos), infecciosos (para-infecciosos) o criptogénicos.⁶

Dentro del amplio espectro de manifestaciones clínicas, se incluyen síntomas conductuales, trastornos del movimiento, crisis convulsivas y síntomas psiquiátricos.⁷ La neuroimagen puede demostrar anomalías en áreas límbicas y el análisis de líquido cefalorraquídeo

(LCR) con frecuencia demuestra aumento en el conteo celular, aumento en proteínas y presencia de bandas oligoclonales. Este artículo busca hacer una revisión de la literatura de las encefalitis autoinmunes, discutimos las distintas características, hallazgos asociados, resumidas en la Tabla 1, así como los criterios diagnósticos, mecanismos fisiopatológicos propuestos, y el pronóstico de esta condición.

Tabla 1.

Características clínicas generales de las encefalitis autoinmunes y sus principales diagnósticos diferenciales

Característica clínica	Encefalitis autoinmune	Encefalitis Infecciosa	Enfermedad Neuro-degenerativa	Origen Psiquiátrico primario	Encefalopatía No Encefalítica
Fiebre	-	+	-	-	+/-
Respuesta sistémica/ sepsis	-	+	-	-	+
Pródromo Infeccioso	+/-	+	-	-	+/-
Tiempo de presentación	Días a semanas	Horas a semanas	Meses a años	Semanas a Meses	Días a semanas
Curso	Deterioro con fluctuaciones	Deterioro con fluctuaciones	Deterioro progresivo	Fluctuante	Fluctuante
Frecuencia de crisis convulsivas	Alta frecuencia desde el inicio de los síntomas	Variable	No	No	Variable, usualmente infrecuente
Conteo de células blancas en LCR	Usualmente <100	Usualmente 100-1,000s	Normal	Normal	Normal o ligeramente aumentado
Proteínas en LCR	Ligero aumento	Elevación Moderada a alta	Normal	Normal	Normal o elevación leve
Bandas oligoclonales en LCR	Negativas Pareadas No pareadas Policlonales	Negativas Pareadas No pareadas Policlonales	Negativas	Negativas	Negativas Pareadas Policlonales.
Resonancia de cráneo	Frecuentemente normal Lesiones inflamatorias focales	Anormalidades significativas frecuentes	Atrofia	Normal o cambios no específicos	Normal o cambios no específicos

De "Autoimmune encephalitis", por J.A. Goodfellow y G. A. Mackaway, 2019, Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh, 49, pp. 287-289. Derechos reservados 2019 por el Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh. Adaptado con permiso.

Manifestaciones clínicas de encefalitis autoinmune

Una de las causas por las que se dificulta el reconocimiento de las encefalitis autoinmunes, es el amplio espectro sintomático que pueden manifestar. La presentación

clínica habitual, es un inicio subagudo (días o pocas semanas) y progresivo de alteraciones en la memoria y comportamiento, acompañado de crisis convulsivas, disfunción autonómica, fluctuaciones en estado de alerta y diversas alteraciones cognitivas. Graus y colaboradores

(2016), establecieron los criterios diagnósticos de encefalitis autoinmune (tabla 2), a partir de las revisiones de criterios previos de los años 2010 y 2013.⁵

Tabla 2.
Criterios diagnósticos de Encefalitis Autoinmune.

Possible encefalitis autoinmune. (se cumplen con los siguientes tres criterios diagnósticos).	
1. Inicio subagudo (progresión rápida de menos de tres meses) de déficits en memoria de trabajo (pérdida de la memoria de corto plazo), estado mental alterado (disminución en el nivel de conciencia, letargia o cambios en personalidad) ó síntomas psiquiátricos.	
2. Al menos uno de los siguientes:	
Nuevos hallazgos focales del Sistema Nervioso Central (SNC).	
Convulsiones no explicadas por enfermedad convulsiva previa.	
Pleocitosis en la muestra de líquido cefalorraquídeo.	
Resonancia magnética de cráneo sugestiva de encefalitis.	
3. Exclusión de causas alternativas de la sintomatología.	
Probable con autoanticuerpos negativos. (Se cumplen los siguientes cuatro criterios).	
1. Inicio subagudo (progresión rápida de menos de tres meses) de déficits en memoria de trabajo (pérdida de la memoria de corto plazo), estado mental alterado (disminución en el nivel de conciencia, letargia o cambios en personalidad) ó síntomas psiquiátricos.	
2. Exclusión de síndromes encefálicos autoinmunes bien caracterizados (Encefalitis de tallo cerebral de Bickerstaff, encefalomielitis aguda diseminada)	
3. Ausencia de anticuerpos bien caracterizados en sangre y LCR, y al menos 2 de los siguientes:	
iRM con anormalidades sugestivas de encefalitis autoinmune	
Pleocitosis, bandas oligoclonales o índice IgG elevado, o ambas	
Biopsia cerebral con infiltrado inflamatorio que excluye otras causas (tumores)	
4. Exclusión razonable de otras causas alternativas	

Modificado y Traducido de: Graus F, Titulaer M., Benseler R., Bien C., Cellucci T, et al. (2016) A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol. Vol. 15(4): 391-404.

De todas las variables clínicas de encefalitis autoinmune descritas, la encefalitis anti-NMDAr es la más común, y por tanto la primera que debe ser sospechada.^{8,9}

Las crisis convulsivas son un síntoma común en las encefalitis autoinmunes. Las convulsiones se presentan en cualquier estadio de la enfermedad por anti-NMDAr. Una forma de presentación de encefalitis por anticuerpos anti-GAD65 puede ser epilepsia resistente al tratamiento.¹¹ La encefalitis por anticuerpos anti LGI1 suele presentarse con convulsiones fasciobraquiales, los pacientes pueden tener cientos de estas convulsiones al día.¹²

La presentación de cerebelitis subaguda orienta a una alta probabilidad de etiología autoinmune. La cerebelitis se caracteriza por marcha atáxica, movimientos de extremidades, movimientos oculares, alteraciones de la

voz y/o deglución, vértigo y nistagmo. La combinación de la sintomatología depende de cada paciente.^{7,13}

La encefalitis por anticuerpos anti-Caspr2 (receptor contactin-associated protein-like 2) se presenta con manifestaciones neuromusculares, principalmente la neuromiotonía adquirida (Síndrome de Isaac). El Síndrome de Isaac se presenta con espasmos musculares, fasciculaciones y parestesias debido a hiperexcitabilidad de los nervios periféricos^{14,15} ó el Síndrome de Morvan, también conocido como Corea fibrilar de Morgan, consiste en hiperexcitabilidad de nervios periféricos, con encefalitis e insomnio severo.

La tabla 3 realiza un resumen de los síndromes neuropsiquiátricos más frecuentes en las encefalitis autoinmunes y sus manifestaciones clínicas.

Fisiopatología

Los anticuerpos antineuronales se clasifican como: anticuerpos contra la superficie celular (CSAab), anticuerpos contra los antígenos sinápticos (SyAab) y anticuerpos contra antígenos intraneuronales (INAab), también conocidos como anticuerpos onconeuronales.^{16,17}

Tabla 3.

Principales antígenos y síndromes de encefalitis autoinmune

Tipo de Autoanticuerpo	Nombre	Presentación más frecuente / Asociación a tumor	Características clínicas	Referencia
Autoanticuerpos dirigidos a antígeno de superficie neuronal	Anti-NMDA (Receptor N-metil-D-aspartato)	Mujeres en edad fértil. Asociación frecuente de teratoma ovárico.	Psicosis. Fallas en memoria de trabajo. Movimientos anormales. Convulsiones. Disfunción autonómica. Alteraciones de conciencia.	Dalmau, 2011; Chávez-Castillo, 2020. ⁴⁷
	Anti-LGI1 (receptor rico en leucina, inactivado de glioma-1)	Personas mayores de 60 años. Asociación más frecuente a timoma.	Mioclonus-. Hiponatremia. Convulsiones faciobraquiales	Ohkawa, T. 2012. Irani, S. 2011.
	Anti-Caspr2 (contactin-associated protein-like 2)	Personas mayores de 60 años. Asociación más frecuente a timoma.	Síndrome de Morvan, se presenta con hiperexcitabilidad de nervios periféricos e insomnio. Síndrome de Isaac, se presenta con espasmos musculares, fasciculaciones y parestesias debido a hiperexcitabilidad de los nervios periféricos.	Lancaster, 2016; Isaac, 1961 ;1967.
	Anti-AMPA (receptor ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico)	Mujeres de edad fértil. Frecuentemente asociados a tumores de pulmón, mama y timo.	Datos de encefalitis límbica: confusión, fallos en memoria de trabajo, cambios en personalidad, convulsiones. Psicosis.	Lai, 2009.
Autoanticuerpos dirigidos contra proteínas sinápticas intracelulares.	Anti-GAD65 (ácido glutámico descarboxilasa 65kd)	Sin asociación a cáncer: Diabetes tipo 1 Ataxia cerebelar. Síndrome de Stiff. Asociado a cáncer: Encefalitis Degeneración cerebelar paraneoplásica. Síndrome de stiff.	Epilepsia resistente al tratamiento Fallos en memoria.	Gresa-Arribas, 2015; Ariño, H. 2015.
Autoanticuerpos dirigidos contra antígenos intracelulares.	Anti-Yo.	Mujeres con cáncer ovárico o mama.	Degeneración cerebelar.	Rojas, 2000.

Elaborado por los autores para este artículo de revisión.

Tabla 3. Principales antígenos y síndromes de encefalitis autoinmune. Se resumen las principales características clínicas asociadas a los síndromes neuropsiquiátricos del amplio espectro sintomático con el que se pueden presentar las encefalitis autoinmunes.

Los anticuerpos contra superficie celular (ej. Anticuerpos anti-NMDAr) son dirigidos contra moléculas neuronales externas, estos tienen como objetivo las moléculas involucradas en la neurotransmisión, bloqueo de canales iónicos y disrupción en la interacción con moléculas adyacentes, modificando también la localización de los receptores en la membrana causando internalización, reduciendo la expresión de estos y llevando a la disfunción neuronal. Asociado a esto, los anticuerpos podrían llevar a la activación del complemento, activando las células natural killers (NK) y así llevar a la muerte celular.¹⁸

Leyboldt y colaboradores (2013) han hipotetizado que los anticuerpos contra antígenos sinápticos producen alteración en la liberación de neurotransmisores. A diferencia de los anticuerpos contra antígenos intraneuronales (p. ej. anti-YO) que no causan un daño directo, sino que se podría tratar de un epifenómeno de la respuesta inmune mediado por las células T.¹⁷

Anticuerpos que producen síntomas psiquiátricos

Anticuerpos contra la superficie neuronal

Encefalitis por anticuerpos anti-NMDAr.

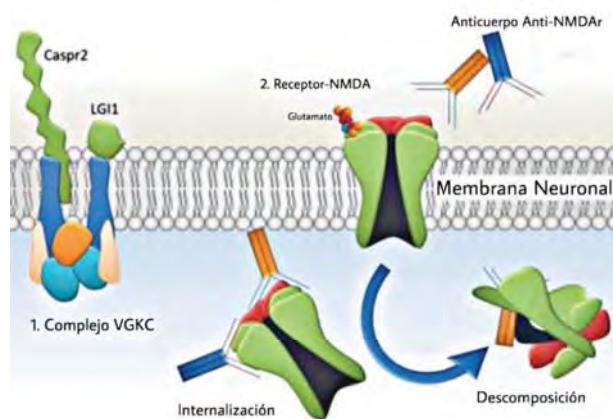
Fisiopatología

La encefalitis por anticuerpos anti-NMDAr es la causa más común de encefalitis autoinmune afecta principalmente a niños y mujeres jóvenes, es asociada a tumores malignos que se encuentran en pacientes en un rango de edad de 12-45 años, con mayor frecuencia en mujeres mayores de 18 años.¹⁹ La mayoría de las neoplasias asociadas son teratomas ováricos (94%), seguido por teratomas extraováricos (2%), y otros tumores (4%).²⁰ Otra causa frecuente es la encefalitis post-herpética por el virus herpes simple-1.²¹

La asociación de encefalitis anti-NMDAr y los tumores ováricos es debido a que estos expresan proteínas neuronales ectópicas, al igual que en la infección del sistema nervioso central por virus herpes simple, como parte de la respuesta inmune antitumoral, se forman células plasmáticas y autoanticuerpos, que se propagan sistemáticamente, ingresan al cerebro y desencadenan la encefalitis autoinmune por anticuerpos anti-NMDAr.¹⁸ (Figura 2).

El mecanismo de los anticuerpos anti-NMDA ha sido ampliamente estudiado, estos anticuerpos cruzan la membrana celular, se internalizan y posteriormente modifican la expresión de receptores NMDA en la sinapsis (Figura 1).¹⁸ Los autoanticuerpos anti LGI1 son también anticuerpos dirigidos contra superficie neuronal.

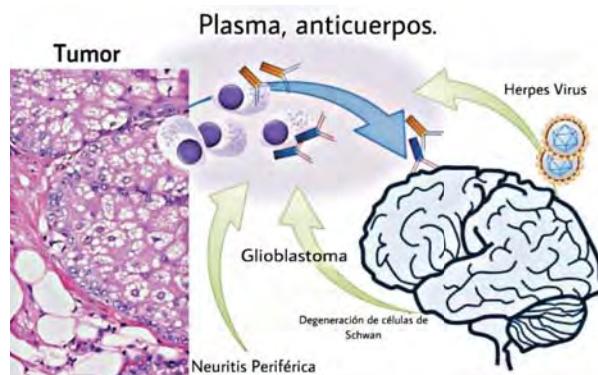
Figura 1.



El mecanismo de los anticuerpos anti-NMDA ha sido ampliamente estudiado y estos autoanticuerpos cruzan la membrana celular, se internalizan y posteriormente modifican la expresión de receptores NMDA en la sinapsis.

De "Pathophysiologie und Prognosefaktoren der Autoimmunenzephalitiden", por Prüß, H. 2016, Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie, 84, pp. 265. Derechos reservados 2016 por el Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie. Adaptado y traducido con permiso.

Figura 2.



Factores desencadenantes de la formación de anticuerpos anti-NMDAr. La causa más común son los teratomas ováricos porque expresan proteínas neuronales de manera ectópica. Como parte de la inmunidad antitumoral, se forman células plasmáticas y anticuerpos, que se propagan sistemáticamente, ingresan al cerebro y desencadenan la encefalitis autoinmune por anticuerpos anti-NMDAr. Las infecciones del SNC como virus del herpes y otras patologías del sistema nervioso central y periférico que predisponen a la expresión de receptores NMDA ectópicos, se han identificado como factores desencadenantes adicionales.

De "Pathophysiologie und Prognosefaktoren der Autoimmunenzephalitiden", por Prüß, H. 2016, Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie, 84, pp. 266. Derechos reservados 2016 por el Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie. Adaptado y traducido con permiso.

Manifestaciones clínicas

Alrededor de 70% de los pacientes se presentan con síntomas prodrómicos que incluyen fiebre, cefalea, náusea, vómito, diarrea y síntomas de resfriado común (p. ej. Escurrimiento nasal, conjuntivitis), dos semanas previas a la presentación de los síntomas neurológicos. Los síntomas psiquiátricos son encontrados en etapas tempranas e incluyen: cambios en el comportamiento, además de psicosis, delirios no estructurados, agresividad, conducta sexual inapropiada, alucinaciones, acompañados con alteraciones en el lenguaje y déficit en la memoria, comportamientos compulsivos, euforia o ataques de pánico, los cuales pueden fluctuar rápidamente.¹⁸

Los trastornos del movimiento más comunes son discinesia orofacial, coreoatetosis y distonía. Algunos pacientes también progresan a catatonia fluctuante o mutismo, seguido de alteraciones en el nivel de conciencia e inestabilidad autonómica. Los niños, de manera más frecuente se presentan con cambios en el comportamiento y trastornos del movimiento, mientras que los adultos se presentan con síntomas psiquiátricos y convulsiones.²¹

Encefalitis por anticuerpos anti-Caspr2

El receptor Caspr2 es una molécula de adhesión molecular que organiza los receptores VGKCs en los nodos de axones mielinizados en el sistema nervioso periférico.²² El 90% de los casos reportados son en hombres de 60-70 años, aún se desconoce la razón en la actualidad.²³ La presentación clínica consiste en un muy amplio espectro que abarca alteraciones conductuales, del estado de alerta, epilepsia, ataxia cerebelar, hiperexcitabilidad nerviosa periférica, dolor neuropático, insomnio, disfunción autonómica y pérdida de peso. Algunos casos de síndrome de Isaac se asocian con autoanticuerpos anti-Caspr.²⁷ Debido a la edad de presentación, puede ser confundida con una enfermedad neurodegenerativa, sin embargo, la imagen por resonancia magnética cerebral es normal en un 70% de estos pacientes y el análisis de líquido cefalorraquídeo es normal en un 75% de los paciente.²⁴

Encefalitis por anticuerpos anti-LGI1

La LGI1 es una proteína sináptica secretada que organiza los receptores AMPA y VGKCs en las sinapsis del sistema nervioso central. Afecta con mayor frecuencia a hombres (67% de los casos) de 50 a 70 años.¹² Los anticuerpos anti-LGI1 afectan la localización de los receptores AMPA y modifican la expresión de los canales de potasio neuronales. No se ha encontrado relación de cáncer con los anticuerpos anti-LGI1.²⁵

La presentación clínica se acompaña de movimientos mioclónicos, hiponatremia, crisis convulsivas distónicas fascio-braquiales, alteraciones en la memoria, insomnio y en los laboratoriales se encuentra hiponatremia. La imagen por resonancia magnética cerebral muestra en un 75% de los casos hiperintensidad en lóbulo temporal medial. El análisis de líquido cefalorraquídeo es normal en un 75% de los casos.²³ Rara vez se encuentra asociada a tumores. Con frecuencia las crisis convulsivas responden bien a la inmunoterapia.¹²

Encefalitis por anticuerpos anti-AMPA

Los receptores AMPA son ampliamente expresados en los receptores ionotrópicos de glutamato y su función es la transmisión excitadora rápida a todo el cerebro.²⁶ Frecuentemente las personas con encefalitis anti-AMPA presentan síntomas de déficit motor que con rapidez evoluciona a síntomas de disfunción límbica, con encefalopatía multifocal. Asociada en un 64% a tumores, los mayormente asociados son timoma, cáncer de pulmón, mama y teratoma ovárico.²⁷

Autoanticuerpos contra las proteínas sinápticas intracelulares

Encefalitis por anticuerpos anti-GAD65

El anticuerpo anti-GAD65 (ácido glutámico descarboxilasa 65kd) tiene como diana la isoforma sináptica de la enzima necesaria para la síntesis de GABA. Los anticuerpos anti GAD65 tienen asociaciones clínicas entre las cuales la más frecuente es diabetes tipo 1.²⁸ La encefalitis autoinmune por anticuerpos anti-GAD65 suele presentarse con síndrome de stiff o con encefalomielitis progresiva con rigidez y mioclonos (PERM), síndrome de stiff, ataxia cerebelosa, encefalitis límbica, epilepsia crónica.^{29,30}

Autoanticuerpos dirigidos contra antígenos intracelulares

Encefalitis por anticuerpos anti-Yo.

El anticuerpo anti-Yo (PCA-1) se encuentra en mujeres con cáncer de mama u ovario en más del 90% de los casos.^{31,32} Las pacientes usualmente presentan degeneración cerebelar paraneoplásica provocando daño irreversible y empeorando el pronóstico. La mayoría de los pacientes mueren debido a su tumor primario.^{33,13}



Abordaje diagnóstico

El diagnóstico de encefalitis se basa en una historia clínica detallada, exploración física completa con énfasis en exploración neurológica, en las primeras 24-72 horas, los pacientes con sospecha de encefalitis autoinmune deben ser sometidos a estudios de gabinete, que incluya exámenes de sangre (células blancas con su conteo diferencial, función hepática, renal; glucosa, electrolitos (Sodio, Potasio, Calcio, Magnesio y Fósforo); proteína C reactiva; velocidad de sedimentación globular), análisis de líquido cefalorraquídeo (examen citológico y citoquímico, reacción en cadena de polimerasa para agentes neurotrópicos virales, y además bandas oligoclonales, medición de autoanticuerpos),^{5,34,35} electroencefalografía (Dentro de la encefalitis por anticuerpos anti-NMDAr se ha descrito un patrón de cepillos delta extremos, los cambios van desde enlentecimiento focal hasta descargas epileptiformes asincrónicas bilaterales).^{36,37} Durante este periodo de tiempo, raras veces se realizan estudios específicos de anticuerpos neuronales. En esta primera etapa, los estudios de laboratorio y gabinete deben dirigirse a descartar o respaldar el diagnóstico de encefalitis autoinmune.

Los resultados del análisis de líquido cefalorraquídeo en las Encefalitis Autoinmunes son similares a las Encefalitis de Origen Viral, la elevación de células es a expensas de linfocitos y comúnmente más baja (generalmente <100 U/mm³), con proteínas normales o ligeramente elevadas y glucosa normal. Una vez que los resultados de reacción en cadena de polimerasa han resultado negativos para virus neurotrópicos, se deben realizar análisis sérico de anticuerpos antineuronales.³⁵

La resonancia magnética cerebral es anormal en un 50-70% de pacientes con Encefalitis autoinmune, las anormalidades varían dependiendo del síndrome clínico y el anticuerpo neuronal asociado.^{8,38}

Abordajes terapéuticos

La mayoría de información publicada respecto al pronóstico y tratamiento de las encefalitis autoinmunes se ha realizado en pacientes con encefalitis anti-NMDAr.³⁸ En la práctica clínica existen diversos abordajes terapéuticos, entre los cuales se incluyen corticosteroides, inmunoglobulina intravenosa, plasmaférésis, rituximab y ciclofosfamida.

La inmunoterapia temprana es el principal factor a un mejor pronóstico clínico en todas las enfermedades

autoinmunes del sistema nervioso central.¹⁹ Ante la sospecha clínica, no se deberá retrasar el inicio de inmunoterapia.^{39,40} Tras el fracaso en los tratamientos de primera línea en un lapso de 10-14 días se deberán brindar tratamientos de segunda línea (rituximab, ciclofosfamida o ambas).⁵

Si se detecta tumoración concomitante con la encefalitis autoinmune, el manejo oncológico (quimioterapia o resección tumoral) es uno de los factores más importantes para mejorar el pronóstico.²¹

En estudios recientes se ha utilizado la técnica de inmunoabsorción para pacientes con encefalitis autoinmune, mostrando mejoría aquellos pacientes con anticuerpos contra la superficie neuronal.⁴²

Tratamiento sintomático

Otros tratamientos adicionales a la inmunoterapia

Tratamiento psiquiátrico

En fases agudas las benzodiacepinas como lorazepam y clonazepam, han demostrado una tolerancia adecuada y ser efectivas en el manejo de agitación psicomotriz. Los antipsicóticos para manejo sintomático han demostrado buenos resultados, siendo los más utilizados en la práctica clínica quetiapina y olanzapina.

En fases de recuperación se deberá trabajar con rehabilitación cognitiva y cuidados psiquiátricos para el manejo de las complicaciones asociadas una vez resuelto el cuadro de encefalitis autoinmune (hipersomnia, hiperfagia, hipersexualidad, aumento de peso, depresión reactiva, y realizar simplificaciones del tratamiento farmacológico para evitar el fenómeno de polifarmacia (ej. No todos los pacientes requieren tratamiento con antiepilepticos).⁴³

Pronóstico

El pronóstico es ampliamente variable dependiendo del subtipo de autoanticuerpo que sea el causante de la encefalitis. El mejor pronóstico se ha reportado en pacientes con anticuerpos dirigidos contra la superficie celular y mal pronóstico se ha observado en pacientes con síndromes paraneoplásicos, con autoanticuerpos dirigidos contra antígenos intracelulares.⁴⁴

El pronóstico funcional en los pacientes con encefalitis autoinmune es muy variado. Un estudio publicado por Balu, et.al. en el 2019 con la creación de la escala NEOS

(por sus siglas en inglés, estado funcional después de un año en encefalitis por anti-NMDAr) encontraron que los factores de mal pronóstico funcional al año después del cuadro clínico de encefalitis autoinmune por anticuerpos anti-NMDAr fueron: retardo en el inicio del tratamiento (resección tumoral y/o inmunoterapia) mayor a 4 semanas, hipoventilación central, necesidad de admisión a la unidad de cuidados intensivos. No se encontraron asociaciones significativas en el sexo, estado tumoral y edad, en cuanto al pronóstico funcional.^{45,46}

Conclusiones

El diagnóstico y manejo de encefalitis autoinmune requiere en primera instancia su sospecha clínica y reconocimiento. El punto clave en la sospecha clínica es el inicio de la enfermedad. Se deben considerar causas secundarias de la sintomatología psiquiátrica ante un inicio agudo o subagudo. Ante el diagnóstico

de encefalitis autoinmune, se debe también realizar estudios de cribado para neoplasias asociadas, por la alta comorbilidad. El tratamiento dependerá de la fisiopatología del autoanticuerpo, es de suma importancia llevar un tratamiento multidisciplinario debido a las múltiples complicaciones asociadas que pueden existir en los pacientes con encefalitis autoinmunes. Los pacientes pueden presentar recaídas, por ello es importante la sospecha diagnóstica respecto a la enfermedad, los síntomas de recaída y el tratamiento con inmunomoduladores a largo plazo. Del mismo modo, es importante la educación a pacientes y sus familias respecto al pronóstico a mediano y largo plazo, dependiendo del caso.

Contacto: Dr. Manuel López Sandoval

Instituto Jalisciense de Salud Mental. Av. Zoquipan No. 1000-A, Colonia Zoquipan, Zapopan, Jalisco.
E-mail: manuel.losandoval@gmail.com

Referencias bibliográficas

1. Honnorat J, Didelot A, Karantoni E, Ville D, Ducray F, Lambert L, et al. Autoimmune limbic encephalopathy and anti-Hu antibodies in children without cancer. *Neurology*. 2013;80(24): 2226–2232.
2. Gable M, Sheriff H, Dalmau J, Tilley D, Glaser C. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012; 54(7): 899–904.
3. Goodfellow J, Mackay G. Autoimmune encephalitis. *The journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*. 2019; 49(4):287–294.
4. Granerod J, Ambrose H, Davies N, Clewley J, Walsh A, Morgan D, et al. Aetiology of Encephalitis Study Group. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *The Lancet. Infectious diseases*. 2010;10(12): 835–844.
5. Graus F, Titulaer M, Balu R, Benseler S, Bien C, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet. Neurology*. 2016; 15(4): 391–404.
6. Llinnoila J, Binnicker M, Majed M, Klein C, McKeon A. CSF herpes virus and autoantibody profiles in the evaluation of encephalitis. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation [Internet]*. 2016 [Consultado el 22 de septiembre de 2020]; 3(4). Disponible en: <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000245>
7. Lancaster E. The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis. *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)*. 2016; 12(1): 1–13.
8. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld M, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *The Lancet. Neurology*. 2011; 10(1): 63–74.
9. Armangue T, Titulaer M, Málaga I, Bataller L, Gabilondo I, Graus F, Dalmau J. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis-clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. *The Journal of pediatrics*. 2013; 162(4): 850–856.
10. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *The Lancet. Neurology*. 2008; 7(12): 1091–1098. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70224-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70224-2)
11. Fenaiti G, y Rowley MJ. GAD65 as a prototypic autoantigen. *Journal of autoimmunity*. 2008; 31(3): 228–232.
12. Irani S, Stagg C, Schott J, Rosenthal C, Schneider S, Pettingill P. Faciobrachial dystonic seizures: the influence of immunotherapy on seizure control and prevention of cognitive impairment in a broadening phenotype. *Brain : a journal of neurology*. 2013;136(10): 3151–3162.
13. Rojas I, Graus F, Keime-Guibert F, Reñé R, Delattre JY, Ramón Jm et al. Long-term clinical outcome of paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibodies. *Neurology*. 2000; 55(5): 713–715.
14. Isaacs H. A syndrome of continuous muscle-fibre activity. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1961; 24(4): 319–325.
15. Isaacs H. Continuous muscle fibre activity in an Indian male with additional evidence of terminal motor fibre abnormality. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 1937; 30(2): 126–133.

16. van Coevorden-Hameete M, de Graaff E, Titulaer M, Hoogenraad C, Sillevius-Smitt P. Molecular and cellular mechanisms underlying anti-neuronal antibody mediated disorders of the central nervous system. *Autoimmunity reviews*. 2014; 13(3): 299–312.
17. Leypoldt F, Wandinger K, Bien C, Dalmau J. Autoimmune Encephalitis. *European neurological review*. 2013; 8(1): 31–37.
18. Prüß H. Pathophysiologie und Prognosefaktoren der Autoimmunenzephalitiden [Pathophysiology and Prognostic Factors of Autoimmune Encephalitis]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*. 2016; 84(5): 264–270.
19. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *The Lancet. Neurology*. 2013; 12(2): 157–165.
20. Fukata, M., Yokoi, N., y Fukata, Y. Neurobiology of autoimmune encephalitis. *Current opinion in neurobiology*. 2018; 48: 1–8.
21. Dutra LA, Abrantes F, Toso FF, Pedroso JL, Barsottini O, Höftberger R. Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2018; 76(1): 41–49.
22. Lancaster E, Huijbers MG, Bar V, Boronat A, Wong A, Martinez-Hernandez E, et al. Investigations of caspr2, an autoantigen of encephalitis and neuromyotonia. *Annals of neurology*. 2011; 69(2): 303–311.
23. van Sonderen A, Petit-Pedrol M, Dalmau J, Titulaer MJ. The value of LGI1, Caspr2 and voltage-gated potassium channel antibodies in encephalitis. *Nature reviews. Neurology*. 2017; 13(5): 290–301.
24. Saint-Martin M, Pieters A, Déchelotte B, Mallevalet C, Pinatel D, Pascual O, et al. (septiembre, 2019). Impact of anti-CASPR2 autoantibodies from patients with autoimmune encephalitis on CASPR2/TAG-1 interaction and Kv1 expression. *Journal of autoimmunity*. 2019; 103, 102–284.
25. Irani S, Michell A, Lang B, Pettingill P, Waters P, Johnson M, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede IgG1 antibody limbic encephalitis. *Annals of neurology*. 2011; 69(5): 892–900.
26. Lai M, Hughes EG, Peng X, Zhou L, Gleichman AJ, Shu H, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Annals of neurology*. 2009; 65(4): 424–434.
27. Höftberger R, van Sonderen A, Leypoldt F, Houghton D, Geschwind M, Gelfand J, et al. Encephalitis and AMPA receptor antibodies: Novel findings in a case series of 22 patients. *Neurology*. 2015; 84(24): 2403–2412.
28. Gresa-Arribas N, Ariño H, Martínez-Hernández E, Petit-Pedrol M, Sabater L, Saiz A, et al. Antibodies to inhibitory synaptic proteins in neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase autoimmunity. *PloS one* [Internet]. 2015 [Consultado el 22 de septiembre de 2020]; 10(3): e0121364. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121364>
29. Muñoz-Lopetegi A, de Brujin M, Boukhrissi S, Bastiaansen A, Nagtzaam M, Hulsenboom, E, Boon A, et al. Neurologic syndromes related to anti-GAD65: Clinical and serologic response to treatment. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation* [Internet]. 2020 [Consultado el 23 de septiembre de 2020]; 7(3): e696. Disponible en: <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000696>.
30. Ariño H, Höftberger R, Gresa-Arribas N, Martínez-Hernández E, Armangué T, Kruer MC, et al. Paraneoplastic Neurological Syndromes and Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies. *JAMA neurology*. 2015; 72(8): 874–881.
31. Brieva-Ruiz L, Diaz-Hurtado M, Matias-Guiu X, Márquez-Medina D, Tarragona J, Graus F. Anti-Ri-associated paraneoplastic cerebellar degeneration and breast cancer: an autopsy case study. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2008; 110(10): 1044–1046. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2008.06.016>
32. Chan KH, Vernino S, Lennon VA. ANNA-3 anti-neuronal nuclear antibody: marker of lung cancer-related autoimmunity. *Annals of neurology*. 2001; 50(3): 301–311.
33. Peterson K, Rosenblum, MK, Kotanides H, y Posner, JB. Paraneoplastic cerebellar degeneration. I. A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. *Neurology*. 1992; 42(10): 1931–1937.
34. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Lauring AS, Sejvar J, Bitnun A, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2013; 57(8): 1114–1128.
35. Solomon T, Michael BD, Smith PE, Sanderson F, Davies NW, Hart JJ, et al. Management of suspected viral encephalitis in adults--Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. *The Journal of infection*. 2012; 64(4): 347–373.
36. Kaplan PW, Rossetti AO. EEG patterns and imaging correlations in encephalopathy: encephalopathy part II. *Journal of clinical neurophysiology* : official publication of the American Electroencephalographic Society. 2011; 28(3): 233–251.
37. Nosadini M, Boniver C, Zuliani L, de Palma L, Cainelli E, Battistella PA, Toldo I, et al. Longitudinal electroencephalographic (EEG) findings in pediatric anti-N-methyl-D-aspartate (anti-NMDA) receptor encephalitis: the Padua experience. *Journal of child neurology*. 2015; 30(2): 238–245.
38. Vincent A, Bien, CG, Irani, SR, Waters P. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *The Lancet. Neurology*. 2011; 10(8): 759–772.
39. Huijbers MG, Querol LA, Niks EH, Plomp JJ, van der Maarel SM, Graus F, et al. The expanding field of IgG4-mediated neurological autoimmune disorders. *European journal of neurology*. 2015; 22(8):1151–1161.
40. Fassbender C, Klingel R, Köhler W. (noviembre, 2017). Immunoadsorption for autoimmune encephalitis. *Atherosclerosis. Supplements*. 2017; 30: 257–263.
41. Moscato EH, Jain A, Peng X, Hughes EG, Dalmau J, Balice-Gordon RJ. Mechanisms underlying autoimmune synaptic encephalitis leading to disorders of memory, behavior and cognition: insights from molecular, cellular and synaptic studies. *The European journal of neuroscience*. 2010; 32(2): 298–309.

42. Dogan OM, Golombeck KS, Bien C, Abu-Tair M, Brand M, Bulla-Hellwig M, et al. Immunoabsorption therapy in autoimmune encephalitides. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation* [Internet] 2016 [Consultado el 23 de septiembre de 2020]; 3(2): e207. Disponible en: <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000207>.
43. Dalmau, J. The Role of Synaptic Autoantibodies in Psychiatric Disease; 2020 Abr 25-26; American Psychiatric Association, Spring Highlights Meeting 2020, Disponible en: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/meetings/spring-highlights>
44. Bataller L, Kleopa KA, Wu GF, Rossi JE, Rosenfeld MR, Dalmau J. Autoimmune limbic encephalitis in 39 patients: immunophenotypes and outcomes. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2007; 78(4): 381-385.
45. Balu R, McCracken L, Lancaster E, Graus F, Dalmau J, Titulaer, MJ. A score that predicts 1-year functional status in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* [Internet] 2019[Consultado el 23 de septiembre de 2020]; 92(3):e244-e252. Disponible en: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006783>
46. Chavez-Castillo M, Ruiz-Garcia M, Herrera-Mora P. Characterization and Outcomes of Epileptic Seizures in Mexican Pediatric Patients With Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. *Cureus* [Internet] 2020 [Consultado el 28 de septiembre de 2020]; 12(5): e8211. Disponible en: <https://doi.org/10.7759/cureus.8211>
47. Broadley J, Seneviratne U, Beech P, Buzzard K, Butzkueven H, O'Brien T, et al. Prognosticating autoimmune encephalitis: A systematic review. *Journal of autoimmunity* 2019; 96:24-34.