

Encefalitis por anticuerpos contra el receptor N–metil–D–aspartato: presentación de un caso

Alfonso Gutiérrez Mata¹, Miguel Ángel Barboza Elizondo²

¹Especialista en Neurología Pediátrica. Departamento de Neuropediatría, Hospital Nacional de Niños, Caja Costarricense del Seguro Social. Profesor Asociado del Departamento de Pediatría, Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica

²Residente de Neurología. Departamento de Neurología, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense del Seguro Social. Profesor Asociado Escuela de Tecnologías en Salud, Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica

RESUMEN

Introducción: Dentro del espectro de encefalopatías rápidamente progresivas, pero potencialmente reversibles, tenemos a las autoinmunes. Los anticuerpos contra el receptor N–metil–D–aspartato (NMDA) han sido asociados con una forma de encefalitis subaguda, que suele tener mayor incidencia en niñas y adolescentes.

Caso clínico: Paciente de 9 años sin antecedentes patológicos conocidos (peri o postnatales), con un desarrollo psicomotor dentro de límites normales, quien consulta al servicio de emergencias con historia de crisis convulsivas focales complejas con generalización secundaria. Asociaba a alteraciones de la marcha, mutismo y trastornos del comportamiento en el hogar, así como sueño irregular y agitación psicomotora. Se descartaron los trastornos infecciosos o metabólicos. Se documentó la presencia de anticuerpos contra el receptor de NMDA, como parte de una encefalitis autoinmune no asociada a neoplasia.

Conclusiones: El análisis diferencial de encefalopatías subagudas en la población joven, implica un enfoque diagnóstico adicional hacia la búsqueda de autoinmunidad. La encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA confiere un diagnóstico de importancia clínica, al ser una condición relativamente reversible y tratable con un abordaje oportuno.

Palabras clave. Anticuerpos anti–NMDA. Encefalitis autoinmune. Epilepsia. Glutamato. N–metil–D–aspartato. Trastornos del comportamiento. Subunidad NR1.

INTRODUCCIÓN

Dentro del espectro de encefalopatías rápidamente progresivas, pero potencialmente reversibles, tenemos a las autoinmunes. Algunos de los elementos identificadores típicos asociados a esta condición incluyen: 1) Evolución rápidamente progresiva o fluctuante, 2) La determinación de marcadores inflamatorios en el líquido cefalorraquídeo (LCR), presencia de un anticuerpo neural específico y 3) En algunas ocasiones, evidencia clínica o serológica de autoinmunidad coexistente (1).

La producción de autoanticuerpos puede estar relacionada con una neoplasia o puede ocurrir en el curso de un trastorno autoinmune subyacente. Sin embargo, esta condición no se cumple en todos los casos, principalmente en los jóvenes. Las encefalopatías autoinmunes "idiopáticas", terminan siendo un diagnóstico diferencial de exclusión, al

descartarse otras causas de mayor prevalencia.

Los anticuerpos contra el receptor N–metil–D–aspartato (NMDA) han sido asociados con una forma de encefalitis subaguda, principalmente en niñas y adolescentes (2–4).

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 9 años, sin antecedentes patológicos conocidos (perinatales o postnatales), con un desarrollo psicomotor dentro de límites normales. Consulta al servicio de emergencias del Hospital Nacional de Niños de Costa Rica en octubre del 2011, con el antecedente de tres episodios convulsivos tónico clónicos generalizados y una crisis focal compleja en el último mes. Asociaba alteraciones de la marcha, mutismo y trastornos del comportamiento en el hogar, así como sueño irregular.

Al ingreso al hospital se documentó una crisis epiléptica focal simple, con manifestaciones motoras en hemicuerpo derecho. El examen físico demostró lo que impresionaba mutismo fluctuante, movimientos coreoatetoides en miembros superiores, hiperreflexia muscular y clonos en el hemicuerpo derecho con fuerza muscular

Correspondencia: Dr. Miguel Ángel Barboza Elizondo.
Departamento de Neurología, Hospital San Juan de Dios,
Caja Costarricense del Seguro Social. Apdo. 12975–1000,
San José, Costa Rica. Celular (506) 88977152.
Correo electrónico: miguebarb17@hotmail.com

conservada. Mostraba episodios de angustia y en algunos episodios se describieron pseudocrisis convulsivas y agitación psicomotora.

Los exámenes de laboratorio sanguíneos (hemograma, bioquímica, función hepática, lactato, amonio, y función renal) se encontraban dentro de límites normales. El análisis del LCR al ingreso solo mostró 40 leucocitos (pleocitosis linfocitaria), y el resto se halló dentro de límites normales incluidos cultivos de LCR, con PCR (Reacción en cadena de polimerasa, por sus siglas en inglés) por virus negativos (herpes 1 y 2, enterovirus, flavivirus, alfavirus) y bandas oligoclonales ausentes. Los anticuerpos anti-ADN y antinúcleo resultaron negativos. El nivel de ceruloplasmina y cobre sérico eran normales. Las pruebas de función tiroidea fueron normales.

La tomografía de cráneo no mostró datos anormales al ingreso. La resonancia magnética (RM) cerebral mostró leve atrofia cortical difusa sin otros hallazgos (Figuras 1 y 2). Los potenciales evocados auditivos y visuales tuvieron una respuesta normal. El videoelectroencefalograma mostró actividad basal lenta, con menor voltaje en regiones posteriores izquierdas, con husos de sueño poco estructurados. El ultrasonido de abdomen y genital fue normal para la edad.

Se inicio carbamazepina para el tratamiento de las crisis epilépticas, y posteriormente se adicionó haloperidol por los episodios de agitación psicomotora, obteniéndose buena respuesta.

Se realizó análisis inmunohistoquímico de LCR (enviado al Centro de Neuroinmunología y Desórdenes Paraneoplásicos del Hospital Clínic de Barcelona) el cual evidenció la presencia de anticuerpos con especificidad contra el receptor NMDA (sobre secciones congeladas de cerebro de rata, y confirmado sobre células HEK transfectadas con las subunidades NR1 y 2 del receptor).

Se inicia protocolo de metilprednisolona endovenosa a 30 mg/d (1 mg/kg/d) por 5 días en una hospitalización posterior y se mantiene con prednisona oral a 60 mg/d (2 mg/kg/d) en dosis decrecientes, previo al inicio de consolidación de la inmunosupresión con ciclofosfamida oral a 60 mg/d (2 mg/kg/d). Se obtuvo mejoría clínica progresiva, con avances en el lenguaje, sin compromiso motor y sin nuevas crisis epilépticas.

DISCUSIÓN

Receptor de Anti-N-metil-D-aspartato

Los receptores NMDA existen como estructuras heterotetraméricas o pentaméricas, que han sido clasificadas en 5 subunidades (NR1 y NR2A-D)

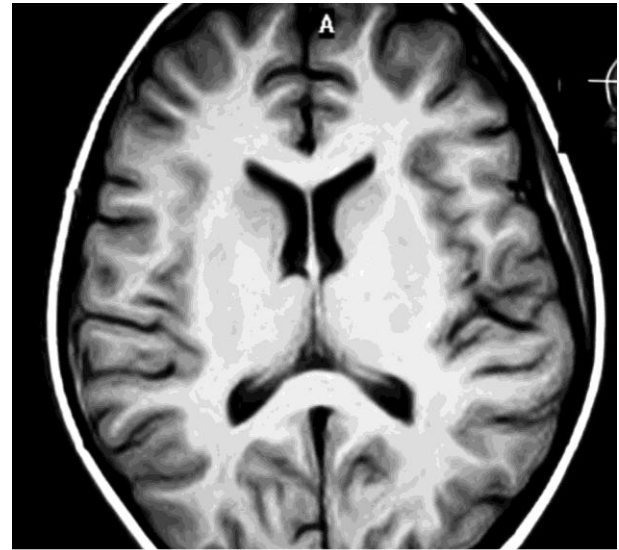


Figura 1. Secuencia de Resonancia Magnética T1 axial que demuestra atrofia cortical difusa leve, de predominio frontotemporal.

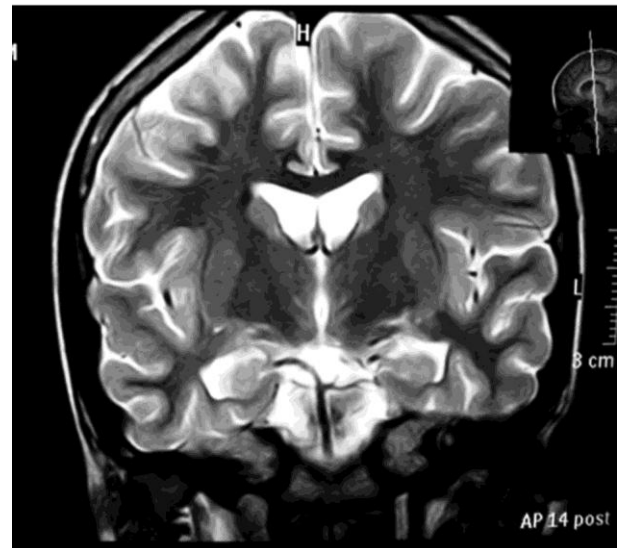


Figura 2. Secuencia de Resonancia Magnética T2 coronal con pronunciamiento de los surcos, así como del diámetro ventricular lateral, compatible con atrofia difusa sin lesiones en ganglios de la base.

(5,6). La subunidad NR1 tiene como ligando la glicina, mientras que las otras subunidades ligan glutamato (3,5), condiciones que establecen su relación con la patogenia de algunas condiciones neurológicas como epilepsia, ictus, demencia en condiciones de hiperfunción y neurotoxicidad mediada o esquizofrenia en hipoactividad del receptor.

Cada subunidad tiene 4 dominios transmembrana, un dominio amino terminal extracelular y una cola intracelular C-terminal (5). Cuando estos receptores son activados sirven como canal para el influjo de calcio neuronal, este proceso es mediado por la acción de ligando al igual que por la

despolarización de la membrana postsináptica, que desplaza un ión de magnesio el cual normalmente bloquea el ingreso al canal. La permeabilidad al calcio está determinada por un residuo de asparagina (N598) en la subunidad NR1, dentro de la estructura de asa del poro del canal en el segundo dominio de membrana.

De igual manera este residuo regula el bloqueo dependiente de magnesio, las propiedades de canal, la potenciación y bloqueo por poliaminas, la inhibición por protones y zinc y la afinidad misma al glutamato y la glicina (6). Es en esta condición donde se desarrollan autoanticuerpos que se adhieren a la superficie externa del receptor, específicamente a la subunidad NR1, lo que desencadena la secuencia de mecanismos inmunomediados que determinan la fisiopatología de la enfermedad.

Epidemiología

No hay datos fidedignos concernientes a la prevalencia e incidencia de esta enfermedad. Sin embargo, el hecho de aumentar la cantidad de casos reportados, indica que es más frecuente de lo estimado. De acuerdo a las series de pacientes se reporta un aproximado de 1 a 4 % en la población de pacientes con encefalitis de causa desconocida (7). Esta relación se ha evaluado en series de casos relacionados con encefalitis asociada a elementos de autoinmunidad mediada, pero aún no existen valores establecidos para la población general (8). Un elemento bien documentado es la alta prevalencia en pacientes femeninas, en donde se ha reportado hasta cerca de un 80 % de los casos (7), de los cuales la mayor asociación se ha establecido en niñas y adolescentes.

Mecanismos patogénicos y autoinmunidad

Dentro de las teorías inmunogénicas resalta el componente de paraneoplásico asociado, evidenciado por la asociación entre neoplasias de ovario (específicamente teratoma de ovario), con la producción de anticuerpos contra el receptor NMDA; esta asociación se ha evidenciado en múltiples estudios (3,7,9).

En un análisis de 400 pacientes se logró establecer, que entre menor sea la edad de la paciente, la probabilidad de que exista un tumor asociado es menor (7). Otros tumores reportados con esta asociación son el carcinoma de células pequeñas pulmonar, teratoma testicular o el neuroblastoma (3).

En el contexto del estudio de los pacientes con encefalitis de causa autoinmune, las enfermedades infecciosas es uno de los elementos diferenciales a

descartar. Se ha visto en pocos pacientes la asociación con infecciones previas o concomitantes, sin embargo no se ha podido demostrar inmunidad cruzada. De igual manera se ha establecido cierta predisposición a otras condiciones autoinmunes, con el hallazgo ocasional concomitante con anticuerpos antinúcleo o antiperoxidasa, pero no hay suficiente evidencia para soportar esta relación (7,10).

Los objetivos de estos anticuerpos corresponden a epítopos extracelulares de las subunidades heteroméricas NR1/NR2 del receptor NMDA. Su densidad es mayor a nivel del hipocampo y el lóbulo frontal, lo que explica las características clínicas de presentación (4). La disfunción neurológica inmunomediada, implica cierta reversibilidad, y los anticuerpos descritos son predominantemente de tipo IgG1 y en menor grado IgG3 (11), pero a pesar de su capacidad intrínseca de activar complemento, esto se ha evidenciado únicamente en el lecho tumoral, no así en el parénquima cerebral.

El mecanismo básico descrito, corresponde a la unión de los anticuerpos a los receptores, con la consecuente disminución de la densidad total de receptores expuesto (3,7,9,12). El trabajo de Hughes et al (12), estableció importantes parámetros que establecen las características que ejercen los autoanticuerpos en la terminal postsináptica. En resumen los principales elementos expuestos en su investigación señalan que estos anticuerpos causan una disminución reversible y selectiva, de los receptores NMDA, su densidad y localización en la terminal sináptica. Esta disminución implica internalización de los anticuerpos adheridos al receptor.

La condición clínica relacionada con hipofunción al disminuir la disponibilidad de receptores, ha sido adicionalmente documentada con el uso de antagonistas (fenciclidina y ketamina) de los receptores NMDA (13,14). Una visión esquemática establece que esta disminución puede afectar vías dopaminérgicas, noradrenérgicas y colinérgicas, lo que se puede manifestar como alteraciones autonómicas, así como inactivación de neuronas gabaérgicas. Esto puede aumentar el glutamato extracelular y esto conlleva a vías excitatorias desinhibidas, que a nivel frontoestriatal puede manifestarse como síntomas positivos o negativos de un episodio psicótico. La misma inactivación gabaérgica puede afectar núcleos generadores centrales de patrones motores del tallo cerebral, lo cual puede manifestarse con movimientos semirítmicos en musculatura bulbar, de extremidades o truncal. Por último, la hipofunción dirigida a las zonas del control de la respiración

bulbar, puede llevar a disfunción respiratoria e hipoventilación (7,13,14).

Manifestaciones clínicas

El síndrome clínico ha sido ampliamente descrito por Dalmau y colaboradores (7), al igual que las series de casos descritas en Japón (9). Cerca de un 70 % de pacientes pueden tener un pródromo caracterizado por cefalea, fiebre, náuseas, vómitos, diarrea, síntomas respiratorios superiores, con un período promedio de 5 días (7,9,10). Posteriormente se describe una fase psicótica en donde se observan episodios de ansiedad, insomnio, alucinaciones, manías, hiperreligiosidad y paranoia.

La tercera fase implica períodos de poca respuesta en donde se ha descrito trastornos del lenguaje caracterizados por disminución de la producción, ecolalia y ecopraxia que pueden evolucionar al franco mutismo, lo cual no se puede asignar a un componente afásico cortical (7). Otras manifestaciones de esta etapa pueden ser bradiquinesia, síntomas similares a catalepsia y poca interacción social.

La cuarta fase implica períodos de hiperquinesia en donde se suelen presentar disquinesias orofaciales, posturas distónicas, movimientos coreoatetoides (9), y el comportamiento puede ser violento o hipersexual en algunos casos (7). En esta etapa pueden presentarse crisis epilépticas, y algunos pacientes pueden tener inestabilidad autonómica (bradicardia, fluctuación de presión arterial, hipertermia o diaforesis) (9).

La evolución del cuadro clínico puede llevar a un estado comatoso, con alteraciones respiratorias que incluso pueden llevar a hipoventilación y por ende, requerir manejo avanzado de la vía aérea y algunos episodios pueden acompañarse de un estado epiléptico. El examen físico de los pacientes revela una encefalopatía difusa, que indica disfunción de estructuras subcorticales, regiones límbicas, amígdala y circuitos frontoestriatales; pacientes sin lesiones tumorales subyacentes suelen tener períodos de inconsciencia y confusión más prolongados (7,9).

Estudios de laboratorio y neuroimágenes

Muchos de los estudios generales practicados en estos pacientes son poco definitorios dentro del síndrome. Los estudios de LCR suelen demostrar una pleocitosis linfocitaria (7,15), aunque inicialmente puede ser normal hasta en un 80 % de los casos; la proteinorraquia suele elevarse discretamente, con una glucorraquia normal y hasta en un 60 % de los casos puede presentar bandas oligoclonales (7).

El electroencefalograma suele presentarse con un enlentecimiento difuso, así como actividad desorganizada hasta actividad epileptógena en algunos casos; en el estado catatónico suele predominar la actividad lenta continua con ritmos delta-theta (15).

La RM suele ser poco relevante hasta en un 50 % de los casos, mientras que en algunos pacientes se puede observar hiperintensidad en secuencias T2 y FLAIR a nivel del hipocampo, cerebelo, corteza frontobasal, ínsula, ganglios basales, tallo cerebral (7,9). Algunos pacientes que cursan con epilepsia refractaria pueden tener atrofia cerebral evidente por RM (7).

El estudio ideal confirmatorio en estos casos corresponde a la detección en LCR de anticuerpos contra el receptor NMDA, que correlacionan mucho mejor que los presentes en suero, ya que estos pueden desaparecer con el tiempo, el uso de gammaglobulina o la exposición a plasmaféresis (7,16).

Tratamiento

En el contexto de confirmar la presencia de un teratoma de ovario u otra neoplasia subyacente, la primera línea de tratamiento implica su manejo quirúrgico oncológico.

En el contexto del paciente sin un componente neoplásico, la primera línea farmacológica implica el uso de corticoesteroides (carga y mantenimiento), gammaglobulina o plasmaféresis, con similitud de validez en la selección de ellos. La segunda línea de terapia posterior a la inducción inmunológica, y con la intención de establecer terapia de mantenimiento implica el uso de ciclofosfamida, rituximab o ambos (7,10).

En algunos centros se plantea el mantenimiento con metotrexate (16) o micofenolato, sin demostrar franca superioridad a las terapias previamente mencionadas.

CONCLUSIÓN

El análisis diferencial de encefalopatías subagudas en la población joven, implica un abordaje diagnóstico adicional hacia la búsqueda de autoinmunidad, puesto que la mayor complejidad de los métodos diagnósticos de imágenes y laboratorio, han demostrado una incidencia creciente en los últimos años.

La encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA confiere un diagnóstico de importancia clínica, al ser una condición relativamente reversible y tratable con un abordaje oportuno.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Dr. Francesc Graus Ribas, Director de la Unidad de Neurooncología del Hospital Clínic de Barcelona, por su colaboración en el análisis del caso y muestras enviadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McKeon A, Vanda L, Pittock S. Immunotherapy responsive dementias and encephalopathies. *Continuum Lifelong Learning Neurol.* 2010;16:80–101.
2. Breese E, Dalmau J, Vanda L, Apiwattanakul, Sokol D. Anti-N-methyl-D-Aspartate receptor encephalitis: early treatment is beneficial. *Pediatr Neurol.* 2010;42:213–4.
3. Dalmau J, Gleichman A, Hughes E, Rossi J, Peng X, Meizan L, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: case series and analysis of the effect of antibodies. *Lancet Neurol.* 2008;7:1091–8.
4. Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist.* 2007;13:261–71.
5. Arundine M, Tymlanski M. Molecular mechanisms of glutamate-dependent neurodegeneration in ischemia and traumatic brain injury. *Cell Mol Life Sci.* 2004;61:657–68.
6. Meldrum B. Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology. *J Nutr.* 2000;130:1007–15.
7. Dalmau J, Lancaster E, Martínez-Hernández E, Rosenfeld Myrna, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol.* 2011;10:63–74.
8. Granerod J, Ambrose H, Davies N, Clewley J, Walsh A, 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;10:835–44.
9. Iizuka T, Sakai F, Ide T, Monzen T, Yoshii S, Iigaya M, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology.* 2008;70:504–11.
10. Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka A, Zhou L, Ahmad S, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol.* 2009;66:11–8.
11. Tüzün E, Zhou L, Baehring JM, Bannykh S, Rosenfeld MR, Dalmau J. Evidence for antibody mediated pathogenesis in anti-NMDAR encephalitis associated with ovarian teratoma. *Acta Neuropathol.* 2009;118:737–43.
12. Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, Lai M, Zhoy L, Tsou R, et al. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci.* 2010;30:5866–75.
13. Jentsch JD, Roth RH. The neuropharmacology of phencyclidine from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 1999;20:201–5.
14. Kapur S, Seeman P. NMDA receptor antagonists ketamine and PCP have direct effects on the Dopamine D2 and serotonin 5-HT2 receptors—implications for models of schizophrenia. *Molecular Psychiatry.* 2002;7:837–44.
15. Gable MS, Gavali S, Radner A, Tilley DH, Lee B, Dyner L, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: report of ten cases and comparison with viral encephalitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009;28:1421–9.
16. Prüs H, Dalmau J, Harms L, Höltje M, Anherth-Hilger F, Borowski K, et al. Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin. *Neurology.* 2010;75:1735–9.

Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a case report

ABSTRACT

Introduction: Related to rapidly progressive but potentially reversible encephalopathy, we have autoimmune dementias and encephalopathy. Antibodies against the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor have been associated with a form of subacute encephalitis, more common in children and adolescents.

Case report: A 9 years old girl, with unremarkable past medical history (perinatal or postnatal), with a normal psychomotor development, seeks for medical attention in the emergency room. She has a history of complex focal seizures with secondary generalization. Also abnormal gait, mutism and behavior disturbances at home, along with sleep disorders and psychomotor agitation were reported. Infectious and metabolic causes were excluded. Studies were positive for antibodies against the NMDA receptor, as part of non-neoplasm related auto-immune encephalitis.

Conclusions: Regarding differential diagnosis for subacute encephalopathy in young people, it is important to rule out autoimmune disorders. Anti-NMDA encephalitis leads to a very important diagnostic, because its relative reversible condition with treatment in a reasonable time.

Key words. Anti-NMDA Antibodies. Autoimmune encephalitis. Behavior disorders. Epilepsy. Glutamate. N-methyl-D-aspartate. NR1 subunit.

Presentación previa oral en Reunión de Casos Clínicos en la Asociación Costarricense de Ciencias Neurológicas. Costa Rica, 15 de marzo del 2012

Recibido: 14.06.2012. Aceptado: 16.07.2012.

Cómo citar este artículo: Gutiérrez Mata A, Barboza Elizondo MA. Encefalitis por anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato: presentación de un caso. *Rev Cubana Neurol Neurocir.* [Internet] 2013 [citado día, mes y año];3(1):83–7. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu>

© 2013 Sociedad Cubana de Neurología y Neurocirugía – Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía

www.sld.cu/sitios/neurocuba – www.revneuro.sld.cu

ISSN 2225–4676

Director: Dr. C. A. Felipe Morán – Editor: Dr. P. L. Rodríguez García