

Encefalitis autoinmune reversible y anticuerpos anti-receptores de N-metil-D-aspartato

DAVID MARTÍNEZ B., RODRIGO GUERRERO T., MARCELA GRANDJEAN B., LUIS CARTIER R.

Limbic encephalitis with positive anti-N-methyl-D-aspartate antibodies. Report of one case

Departamento de Ciencias Neurológicas, Hospital del Salvador, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Recibido el 31 de agosto de 2011, aceptado el 5 de marzo de 2012.

Correspondencia a: Dr. Luis Cartier R. Departamento de Ciencias Neurológicas, Facultad de Medicina Oriente, Universidad de Chile. Tel: 9-7814926 E-mail: lcartier@med.uchile.cl.

Limbic encephalitis is a subacute syndrome characterized by memory impairment, confusion, seizures, hypothalamic dysfunction and psychiatric symptoms. It has been associated to tumors located outside of the central nervous system. In 2007, anti-N-methyl-D-aspartate receptors (NMDAR) antibodies were found in serum and CSF of patients with this particular type of encephalitis. We report a 25-year-old female who, following upper respiratory tract symptoms, developed serious behavioral and consciousness impairment that progressed to coma. Cerebrospinal fluid (CSF) analysis showed a lymphocyte pleocytosis, the electroencephalogram was altered with a slow encephalopathic rhythm and a brain magnetic resonance imaging was normal. Infectious etiologies were ruled out. CSF and serum anti NMDA receptors antibodies were positive.

(Rev Med Chile 2012; 140: 1170-1173).

Key words: Limbic encephalitis; Nervous system; Paraneoplastic syndromes; Receptors, N-methyl-D-aspartate.

Corsellis y cols., describieron en 1968 una entidad que denominaron encefalitis límbica por sus características clínico-patológicas^{1,2}. Definieron alteraciones afectivas, mnésicas, neurovegetativas y de sueño, que se asociaban a signos inflamatorios del líquido cefalorraquídeo, perturbaciones electroencefalográficas y lesiones de la circunvolución límbica^{3,4}. La encefalopatía paraneoplásica por anticuerpos anti-neurales, anti-HU, anti-Yo y anti-Ma, dirigidos contra epítomos citoplasmáticos, sería una de las etiologías^{5,6}. Sin embargo, la evolución benigna de numerosas encefalitis límbicas hizo sospechar también la existencia de mecanismos patogénicos reversibles². La comunicación de encefalitis límbica reversible y teratoma ovárico, asociada con anticuerpos contra canales de potasio de las neuronas hipocámpales⁷, hizo más consistente la benignidad de los cuadros

asociados a anticuerpos contra los epítomos de superficie. En el año 2007 se publicó la encefalitis autoinmune anti-receptores de NMDA ampliando el abanico etiopatogénico de la encefalitis límbica reversible⁸. En esa serie de 12 pacientes, la mitad tenía tumores, que correspondían en 90% a teratomas ováricos. Esta encefalitis afecta a mujeres jóvenes, cuyos síntomas prodrómicos son manifestaciones respiratorias altas, fiebre, cefalea, eventualmente vómitos o diarrea, que preceden en varios días al desarrollo del síndrome psiquiátrico expresado por ansiedad, insomnio, fobias, alteraciones conductuales y delirios de carácter paranoídeo. Luego aparece alteración de la memoria, disminución de la fluencia verbal, ecolalia, mutismo y eventualmente crisis convulsivas. Sigue una etapa de compromiso cuantitativo de conciencia que puede llegar al coma, asociada a fenómenos

disautonómicos y diskinéticos, con disinergia respiratoria, crisis de hipertermia central, hipertensión arterial y taquicardia. Luego de un período estacionario se inicia la mejoría, con un promedio de 2,5 meses de hospitalización. Hay recuperación completa de 75% de los casos^{9,10}. Todos cursan con pleocitosis linfocitaria del líquido cefalorraquídeo, bandas oligoclonales positivas¹¹, frecuentemente hiperintensidad a la resonancia magnética (RM) en estructuras límbicas¹², actividad lenta generalizada de los electroencefalogramas y presencia de anticuerpos anti-subunidad NR1 del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDAr) en suero y/o líquido céfalo-raquídeo (LCR)^{12,13}.

Caso clínico

Mujer de 25 años, que inició su enfermedad con un cuadro respiratorio alto. En las dos semanas siguientes, mientras se diluía el síndrome respiratorio, la familia observó cambios conductuales. Habitualmente alegre y expansiva, se puso retraída y distante. Una mañana fue encontrada inconsciente en el baño. Llevada a urgencia se le realizó una tomografía cerebral, que fue normal. Se diagnosticó traumatismo encefalocraneano, indicándose reposo y analgésicos. En su casa, siguió extraña e irritable, se tornó inadecuada y desarrolló intensa agresividad. Nuevamente evaluada en urgencia por neurólogo se le describe desorientada, perseverativa, incoherente, incapaz de realizar cálculo simple y con una explícita conducta sexual respecto del examinador. Hospitalizada, el líquido cefalorraquídeo mostró 340 linfocitos, proteínas de 54 mg/dl y glucosa de 55 mg/dl. Se inició tratamiento con aciclovir, con el diagnóstico de encefalitis viral. El compromiso de conciencia continuó progresando hasta el coma y requirió asistencia ventilatoria invasiva. La RM de cerebro no mostró alteraciones. El EEG mostró actividad lenta en rango theta-delta. La paciente mantuvo fluctuaciones de la vigilancia sin recuperar conciencia, circunstancialmente movilizaba espontáneamente sus cuatro extremidades. En los estudios complementarios se descartó herpes simple 1 y 2, citomegalovirus, virus de Epstein Barr, virus JC, HTLV-1, VIH, virus hepatitis B y C, sífilis y enterovirus.

Tras revisión de la literatura se postuló una encefalitis autoinmune, mediada por anticuerpos

contra el receptor de NMDA. Se enviaron muestras de suero y LCR al Departamento de Neurología de la Universidad de Pennsylvania, para su análisis según técnica descrita por Dalmau y cols⁸.

Las tomografías de tórax, abdomen y pelvis no revelaron imágenes sugerentes de neoplasias. Se administraron bolos de metilprednisolona por cinco días, sin mejoría clínica. Se mantuvo comprometida de conciencia, apareciendo diskinesias orofaciales casi continuas y una disrritmia respiratoria que obligó a la ventilación mecánica. Después de tres semanas, debido al estado estacionario de la paciente, se inició plasmaféresis, removiendo de 1 a 1,5 volúmenes de plasma por sesión en días alternos. Completada la tercera plasmaféresis, comenzó a adquirir vigilancia y dirigir la mirada, los movimientos orofaciales se hicieron menos intensos y desarrolló una rigidez generalizada que hizo necesario el uso de levodopa. Paulatina-mente aumentaron los períodos de vigilancia y comenzó a cumplir órdenes simples. Aparecieron movimientos rítmicos de flexo-extensión de las extremidades inferiores, una estereotipia motora, al parecer involuntaria. Completada la octava sesión de plasmaféresis, se logró su extubación. En esta etapa se recibió la confirmación de la presencia de anticuerpos anti-NMDAr en LCR y suero.

Después de 45 días egresó de la unidad de pacientes críticos. Se mantenía desorientada, con graves alteraciones de la memoria, sin movimientos involuntarios. Habitualmente no reconocía a su médico tratante, ni lograba resolver cálculo elemental. Una evaluación neuropsicológica que incluyó capacidad atencional, habilidades viso-constructivas, lenguaje, memoria episódica verbal y funciones ejecutivas reveló un deterioro cognitivo multidominio. El minimental fue de 18/30.

Dada de alta, fue controlada un mes después. La paciente continuó mejorando en lo cognitivo-motor, aunque los familiares percibían todavía una conducta desajustada. Se mantenía abstraída, no participaba de las actividades domésticas, mantenía escasa comunicación verbal, sin alteraciones formales del lenguaje. Una ecografía transvaginal mostró un quiste complejo de ovario izquierdo. El LCR de control resultó normal al examen citoquímico, aunque mantuvo elevado el nivel de anticuerpos anti-receptores de NMDA. Un segundo estudio neuropsicológico de control mostró significativa mejoría en los rendimientos. A cinco meses del comienzo de la enfermedad,

no mostraba alteraciones neurológicas segmentarias, habían mejorado la condición intelectual y conducta afectiva, aunque persistían actitudes pueriles y caprichosas.

Comentario

Se ha presentado una paciente que cursó una encefalitis autoinmune vinculada a la expresión de anticuerpos para receptores de NMDA, con recuperación clínica, aunque persistían los anticuerpos anti-receptores de NMDA, en LCR y suero. Sería el primer caso descrito en nuestro país.

En lo clínico es interesante destacar los movimientos involuntarios iniciados durante el coma. Mostró movimientos de la cara y la boca, diskinesias previamente consignadas por otros autores^{14,15}. Para Iizuka y cols. (2008), estas diskinesias pueden ser muy persistentes. En su descripción de cuatro pacientes encontraron que en tres de ellos perduraron⁹. Lo novedoso en ella fue la aparición de movimientos de pedaleo de ambas extremidades inferiores, en salvas de varios minutos que desaparecieron con la recuperación de la conciencia.

En la interpretación patogénica de estas encefalitis, Nokura y cols. (1997) dieron cuenta de una encefalitis límbica, en una portadora de un teratoma ovárico, cuya extirpación pareció conducir a la resolución del cuadro¹⁶. En distintas series, esta relación teratoma-encefalitis ha coincidido hasta en 50% de los casos¹⁰. Dalmau y cols. (2007), también encontraron esta convergencia⁸ logrando relacionar la encefalitis autoinmune con la presencia de anticuerpos contra receptores de NMDA, que de acuerdo a este grupo, serían el factor etiopatogénico¹⁷. Tüzün y cols. (2009), pareció corroborar esta hipótesis, al encontrar receptores de NMDA en 11 teratomas extirpados a mujeres con encefalitis¹⁷. En ellas se encontraron anticuerpos anti-NMDAr, que no se encontraron en tres casos controles (teratomas sin encefalitis), aunque dos tumores expresaron receptores de NMDA.

Hughes y cols. en el 2010, utilizando ratas femeninas expuestas a anticuerpos contra receptores de NMDA, observaron que las células hipocámpales mostraban una selectiva disminución de receptores correlacionado con los títulos de anticuerpos¹⁸.

Sin embargo, simultáneamente se describían encefalitis autoinmune reversibles, que no cur-

saban vinculadas a tumores ováricos, de manera parecida a lo observado en la paciente que hemos presentado^{9,19}.

En esta búsqueda, Prüss y cols. (2010), en una evaluación retrospectiva de 505 casos de encefalitis de causa indeterminada, encontraron siete que cumplían criterios clínicos y de laboratorio para una encefalitis autoinmune²⁰. Una tenía el antecedente de teratoma ovárico extirpado. En seis, se encontró presencia de anticuerpos para receptores de NMDA, en muestras guardadas de LCR y suero. Un control serológico y de LCR mostró que tres pacientes mantenían anticuerpos antireceptores después de su recuperación clínica.

Los numerosos casos de encefalitis autoinmune clínicamente semejantes hacen improbable una patogenia dependiente de cada antígeno encontrado. El perfil clínico orienta a una patogenia unívoca, especialmente si se toma en cuenta que 70% de ellos, comienzan la enfermedad con un período prodrómico, que toma un aspecto infecto-viral, semanas antes de las alteraciones encefalíticas. Esto obliga a considerar una patogenia inmunomimética, comparable al de otras entidades neurológicas que se asocian a infecciones intercurrentes como el Miller-Fisher. En la encefalitis autoinmune reversible el hallazgo de anticuerpos para *Mycoplasma*, influenza H1N1 y herpes zoster es frecuente. En una serie de seis casos (2010) se encontró serología positiva en todos, (influenza, clamidia y legionela)²⁰. En estos pacientes siempre será lícito plantearse pre-infecciones concurrente a la activación de respuestas inmunomiméticas y a la aparición de anticuerpos marcadores de cualquier naturaleza, incluyendo los anti-receptores de NMDA especialmente en pacientes portadoras de teratomas ("two hits hypothesis").

El estudio de auto-anticuerpos ha mostrado que son epifenómenos de gran utilidad como marcadores, no pareciendo constituirse mayoritariamente en factor etiopatogénico⁵.

Debido al limitado conocimiento de estos cuadros, pareciera aconsejable mantener un manejo prudente en su interpretación etiopatogénica. Sólo la observación rigurosa de las claves en cada caso orientará el manejo. Especial consideración merece lo propuesto para la segunda línea de inmunoterapia (rituximab/ciclofosfamida) que puede generar efectos colaterales para el paciente¹¹, cuya encefalitis puede tener una recuperación espontánea.

Agradecimientos: Nuestros más sinceros agradecimientos al Dr. Josep Dalmau por sus aportes bibliográficos y procesamiento de muestras para la detección de los anticuerpos.

Referencias

1. Corsellis JA, Goldberg GJ, Norton AR. Limbic encephalitis and its association with carcinoma. *Brain* 1968; 91: 481-96.
2. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000; 123: 1481-94.
3. Ramos-Rivas M, Rojas-Velasco G, Acuña-Hidalgo R, Márquez-Valero OA, Arellano Bernal RH, Castro-Martínez E. Encefalitis límbica paraneoplásica: una entidad de difícil diagnóstica. *Rev Neurol* 2009; 48: 311-6.
4. Schott JM. Limbic encephalitis: a clinician's guide. *Practical Neurology* 2006; 6: 143-56.
5. Dalmau J, Rosenfeld M. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2008; 7: 327-40.
6. Dalmau J, Bataller L. Encefalitis límbica: los nuevos antígenos de membrana y propuesta de una clasificación clínica inmunológica con implicaciones terapéuticas. *Neurología* 2007; 22: 526-37.
7. Vitaliani R, Mason W, Ances B, Zwerdling T, Jiang Z, Dalmau J. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2005; 58: 594-604.
8. Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007; 61: 25-36.
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. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Meizan L, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1091-98.
11. 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; 10: 63-74.
12. Ances BM, Vitaliani R, Taylor R, Liebeskind DS, Voloschin A, Houghton DJ, et al. Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates. *Brain* 2005; 128: 1764-77.
13. Wandinger KP, Saschenbrecker S, Stoecker W, Dalmau J. Anti-NMDA-receptor encephalitis: A severe, multistage, treatable disorder presenting with psychosis. *J Neuroimmunol.* (2010), doi:10.1016/j.jneuroim.2010.09.012.
14. Ferioli S, Dalmau J, Kobet CA, Zhai Q J, Broderick JP, Espay AJ. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: characteristic behavioral and movement disorder. *Arch Neurol* 2010; 67: 250-51.
15. Kleinig TJ, Thompson PD, Matar W, Duggins A, Kimber TE, Morris JG, et al. The distinctive movement disorder of ovarian teratoma-associated encephalitis. *Mov Disord* 2008; 23: 1256-61.
16. Nokura K, Yamamoto H, Okawara Y, Koga H, Osawa H, Sakai K. Reversible limbic encephalitis caused by ovarian teratoma. *Acta Neurol Scand* 1997; 95: 367-73.
17. 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; published online Aug 14. DOI:10.1007/s00401-009-0582-4.
18. Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, Lai M, Zhou L, Tsou R, et al. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci* 2010; 30: 5866-75.
19. Herrero-Velázquez S, Guerrero-Peral AL, Gámez-Leyva G, Fernández-Buey MN, Conde A, Rodríguez M, et al. Encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA. Descripción de una paciente sin tumor asociado y revisión de la bibliografía. *Rev Neurol* 2010; 50 (11): 661-6.
20. Prüss H, Dalmau J, Harms L, Höltje M, Ahnert-Hilger G, Borowski K, et al. Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin. *Neurology* 2010; 75: 1735-9.