

## Encefalitis anti-NMDAR. ¿Cómo y cuándo sospecharla?

Natasha Smiliansky<sup>1</sup>, María Victoria Iraola<sup>2</sup>, Carolina Díaz-Cuñá<sup>1</sup>, Gustavo Bruno<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna. Clínica Medica 3. Hospital Maciel. Universidad de la Republica (UdelaR). Montevideo. Uruguay

<sup>2</sup>Cátedra de Neumonología. Hospital Maciel. Universidad de la Republica (UdelaR). Montevideo. Uruguay

Recibido: 21/10/2020

Aceptado: 05/01/2021

En línea: 30/04/2021

**Citar como:** Smiliansky N, Iraola MV, Díaz-Cuñá C, Bruno G. Encefalitis anti-NMDAR. ¿Cómo y cuándo sospecharla? Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2021 (abril); 6(1): 13-15. doi: 10.32818/reccmi.a6n1a5.

**Cite this as:** Smiliansky N, Iraola MV, Díaz-Cuñá C, Bruno G. Anti-NMDAR encephalitis. How and when to suspect it? Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2021 (April); 6(1): 13-15. doi: 10.32818/reccmi.a6n1a5.

Autor para correspondencia: Natasha Smiliansky. [nata.smiliansky@gmail.com](mailto:nata.smiliansky@gmail.com)

### Palabras clave

- ▷ Encefalitis
- ▷ Autoinmune
- ▷ Anticuerpos anti-NMDAR

### Keywords

- ▷ Encephalitis
- ▷ Autoimmune
- ▷ Anti-NMDAR

### Resumen

La prevalencia de las encefalitis autoinmunes es incierta. Afecta principalmente a jóvenes y niños y la presentación clínica es muy variable. Se debe tener una alta sospecha clínica para las encefalitis autoinmunes ya que comúnmente se confunden con patologías psiquiátricas. El pronóstico de estos pacientes depende del inicio precoz del tratamiento.

Presentamos el caso de una mujer de 21 años, con alteraciones conductuales y alucinaciones de un mes de evolución, que desarrolla cefalea y fiebre. Tras el estudio, se le diagnosticó encefalitis anti-NMDAR.

### Abstract

*The prevalence of autoimmune encephalitis is uncertain. It mainly affects young people and children, and the clinical presentation is variable. Autoimmune encephalitis is commonly confused with psychiatric pathologies. For this reason, we must have a high clinical suspicion. The prognosis of these patients depends on the early start of treatment.*

*We present the clinical case of a 21 years-old female, with a 1-month evolution of altered behavior and hallucinations who develops headache and fever. Finally, she was diagnosed with anti-NMDA encephalitis.*

### Puntos destacados

- ▷ La encefalitis autoinmunes por anti-NMDAR es frecuente dentro de las causas de encefalitis. Predomina en niños y mujeres jóvenes, a las que se asocia a patologías neoplásicas, sobre todo teratomas de ovario.
- ▷ Es una patología subdiagnosticada porque frecuentemente se confunde con patologías psiquiátricas. Son fundamentales la sospecha clínica y el estudio del líquido cefalorraquídeo para hacer al diagnóstico.
- ▷ Se debe comenzar un tratamiento inmunosupresor agresivo y precoz para evitar las secuelas, y realizar siempre la búsqueda de neoplasias asociadas ya que su tratamiento tiene implicaciones pronósticas.

primeros son mediados por inmunidad celular (no son patogénicos directos) y presentan una fuerte asociación con neoplasias; también se los conoce como anticuerpos onconeuronales (anti Hu, Ri, Ma2).

Por el contrario, las encefalitis con anticuerpos contra antígenos de superficie (receptores o proteínas de membrana celular) tienen patogenicidad directa y una asociación variable a neoplasias (anti-NMDAR, anti proteína de glioma inactivado rica en leucina tipo 1 o LGI1, anti receptores ácido  $\gamma$ -aminobutírico de tipo B o GABA B).

## Introducción

Las encefalitis autoinmunes (EAI) afectan principalmente a jóvenes y niños, con una media de edad de 19 años. La prevalencia es incierta, con un aumento en la publicación de casos en los últimos 10 años, desde que se descubren los anticuerpos antireceptor de glutamato de tipo N-metil D-aspartato (anti-NMDAR)<sup>1</sup>.

Existen dos grandes tipos de anticuerpos: los que se dirigen contra antígenos intraneuronales y los dirigidos frente a antígenos de superficie celular. Los

## Caso clínico

### Antecedentes personales y exploración física

Mujer de 21 años, estudiante, consumidora habitual de cannabis, sin otros antecedentes personales o familiares relevantes. Consulta en psiquiatría por cuadro de 1 mes de evolución consistente en trastornos conductuales, alucinaciones visuales y auditivas. Interpretándose inicialmente como un cuadro psicótico agudo, es tratada con dosis altas de neurolepticos. En la evolución agrega cefalea intensa y fiebre, por lo que vuelve a consultar.

Al examinarla, presentaba hipertermia de hasta 41 °C; estaba confusa, con tendencia al sueño, normotensa con presión arterial 120/80 mmHg y frecuencia cardíaca de 90 latidos por minuto. Igualmente se objetivó hipertonia de los cuatro miembros, sin rigidez de nuca, ni discinesias ni movimientos estereotipados.

## Pruebas complementarias

Ante la sospecha de encefalitis infecciosa/síndrome neuroléptico maligno, se solicita analítica sanguínea, donde se destaca: leucocitosis de 14.500/mm<sup>3</sup>, PCR 148 mg/L, serología de VIH negativa. Se realiza una punción lumbar para análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) encontrando hiperproteíorraquia de 77 mg/dL con glucosa y celularidad normales.

El estudio microbiológico mediante tinción de gram, cultivo y técnicas de biología molecular GeneXpert® (Cepheid) para la detección de *M. tuberculosis complex*, FilmArray® (Biofire-Biomérieux) y virus de San Luis fueron negativos.

Se realiza tomografía (TC) y resonancia magnética (RNM) de cráneo que no presentaron alteraciones. El electroencefalograma (EEG) mostró ondas lentas difusas. Tras descartar encefalitis de causa infecciosa, se solicita el panel de anticuerpos para EAI en LCR, del cual se obtuvo el anticuerpo anti-NMDAR positivo. Las serologías inmunes (anticuerpos antinucleares, anticuerpos contra antígenos de núcleo extraíbles, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos) fueron negativas.

## Evolución

Con el diagnóstico de encefalitis autoinmune se inició tratamiento con metilprednisolona 3 bolos de 1.000 mg intravenoso (i/v) en 3 días consecutivos e inmunoglobulinas i/v (IGIV) a dosis de 0,4 g/kg durante 5 días. Presentó gran mejoría clínica con el tratamiento inmunosupresor instaurado.

En la evolución se cambia a prednisona vía oral (v/o) 1 mg/kg/día con descenso progresivo, asociando micofenolato de mofetilo 2 g v/o. Se completa valoración etiológica de la encefalitis autoinmune con TC tórax, abdomen y pelvis y ecografía transvaginal, que no evidencian la presencia de teratomas ni otros procesos oncológicos predisponentes. La paciente presenta buena evolución clínica, con secuelas funcionales escasas, consistente en leve dificultad en la deambulación que luego revierte.

## Diagnóstico

Encefalitis autoinmune anti-NMDAR.

## Discusión y conclusión

La encefalitis anti-NMDAR es la principal causa de EAI en adolescentes y mujeres jóvenes<sup>2</sup>. Los síntomas de la EAI pueden ser indistinguibles de otros tipos de encefalitis. El caso presentado cumplió con los criterios diagnósticos para encefalitis anti-NMDAR definidos por Graus *et al.* en 2016 (Tabla 1)<sup>3</sup>.

Estos criterios incluyen variables clínicas, electroencefalográficas, del LCR y la presencia de los anticuerpos siempre excluyendo otras causas que explique el cuadro clínico. Es importante saber que la ausencia de anticuerpos anti-NMDAR no descarta el diagnóstico<sup>3</sup>. La encefalitis anti-NMDAR tiene una presentación subaguda (menos de 3 meses de evolución) y puede presentar una fase prodrómica con cefalea y fiebre<sup>4</sup>.

### Encefalitis anti-NMDAR probable debe cumplir los 3 criterios

1. Cuadro subagudo (< 3 meses) 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, discinesias orofaciales, rigidez
  - e. Alteración del nivel de conciencia
  - f. Disfunción autonómica

2. Al menos uno de los siguientes exámenes:
  - a. EEG anormal: lentitud, desorganización, actividad epileptiforme, *extreme delta brush*
  - b. LCR con pleocitosis o bandas oligoclonales

3. Exclusión de otras causas

### Encefalitis anti-NMDAR definitiva

1. Presencia de uno o más de los seis grupos de síntomas mencionados en 1
2. Anticuerpos anti-NMDAR positivos en LCR

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos para encefalitis anti-NMDAR (extraído de Graus *et al.*, 2016).

Los síntomas neuropsiquiátricos tales como alteraciones del comportamiento, agresividad, psicosis y alucinaciones son característicos de este tipo de encefalitis, como ocurrió en nuestra paciente. Cuando se presentan como los únicos síntomas comúnmente se confunden con el debut de patologías psiquiátricas, como ocurrió en este caso<sup>2,5</sup>. Se debe destacar otros síntomas que, si bien no los manifestó nuestra paciente, pueden estar presentes en las EAI, como: alteraciones cognitivas (alteración en producción del lenguaje y memoria), discinesias orofaciales que son características, movimientos estereotipados y rigidez. Las crisis epilépticas, por lo general, son parciales, pero pueden progresar hasta estados de estatus epiléptico.

Las manifestaciones disautonómicas se presentan como hipertermia, taquibradiarritmias, hipotensión, sialorrea, diaforesis<sup>5</sup>.

El síndrome neuroléptico maligno es uno de los principales diagnósticos diferenciales de esta patología, como ocurrió en el caso analizado. Como se trata a la mayoría de los pacientes con neurolépticos por los síntomas neuropsiquiátricos se dificulta el diagnóstico precoz<sup>6</sup>.

El estudio del LCR es clave en el proceso diagnóstico de estos pacientes. Es patológico en un 85% de los casos. El hallazgo más frecuente es una pleocitosis linfocítica (91%), seguido de bandas oligoclonales (67%) e hiperproteíorraquia (32%). Esta última alteración en el LCR si bien está descrita como la menos frecuente fue la que nos orientó al diagnóstico. La RNM de cráneo puede ser normal hasta en un 65% de los casos o mostrar hiperintensidad en lóbulos temporales (14%)<sup>5</sup>. El EEG está generalmente alterado (80%), predominando las ondas lentas difusas o focales, como en este caso. El patrón delta brush es infrecuente (30%), pero de estar presente es característico de encefalitis anti-NMDAR y se asocia a un peor pronóstico<sup>5</sup>. Los anticuerpos anti-NMDAR son más sensibles y específicos en el LCR, teniendo en plasma porcentajes altos de falsos positivos (10%) y negativos (15%)<sup>6,7</sup>.

Muchas de las EAI son centinelas en diversas patologías, principalmente neoplásicas. En la EAI por Ac anti NMDAR los teratomas de ovario son la patología predisponente con más frecuencia. La búsqueda de una enfermedad neoplásica es un pilar fundamental en el proceso diagnóstico, que impacta directamente en el tratamiento y pronóstico.

El estudio observacional de cohorte realizado en pacientes con EAI anti-NMDAR por Titulaer *et al.* evidenció que el 38% de los pacientes presen-

taba una patología oncológica predisponente, correspondiendo el 94% a teratomas de ovario; 2%, a teratomas en otras localizaciones y el 4% restante, a carcinomas de ovario, tumores de testículo, neoplasias de mama, páncreas y pulmón<sup>7</sup>. En este caso, a pesar de los estudios de imagen, no se demostró la presencia de una neoplasia oculta, por lo que se debe repetir la búsqueda de neoplasia oculta cada 6 meses y, al menos, durante 4 años<sup>5,8</sup>.

El tratamiento debe dirigirse a lograr la remisión de la EAI, así como a tratar la causa predisponente (neoplasia). Como tratamientos de primera línea se encuentran los corticosteroides i/v a dosis altas (metilprednisolona 750-1.000 mg/día por 3 días), seguido de corticosteroides v.o. a dosis de 1 mg/kg/día, asociados a IGIV o recambios plasmáticos (RP). Algunos autores recomiendan los RP en comparación con la IGIV, sobre todo en los casos que se presenten con crisis epilépticas refractarias o disautonomía severa<sup>8</sup>. Un 53% de los pacientes responden a tratamientos de primera línea antes de las 4 semanas<sup>7</sup>.

La segunda línea de tratamiento se basa en el uso de rituximab y/o ciclofosfamida. Está descrito el uso de otros inmunosupresores en casos que no se pueda acceder a estas alternativas (micofenolato, azatioprina, metotrexate o tacrolimus)<sup>7</sup>. En nuestra paciente se realizó un tratamiento de primera y segunda línea. En cuanto a esta última, se utilizó micofenolato de mofetilo por no disponer de rituximab, por los efectos adversos de la ciclofosfamida en una paciente joven sin deseo concepcional, y la discusión entre paciente y médicos valorando riesgos y beneficios de la opciones terapéuticas anteriormente nombradas.

Es controvertido el momento en el cual se debe rotar a tratamientos de segunda línea en los casos que no hay respuesta. Algunos autores recomiendan a los 10-14 días, mientras que otros lo hacen antes<sup>5</sup>. Las recomendaciones actuales se basan en las opiniones de expertos, dado que hasta el momento no existen ensayos clínicos controlados que evalúen las respuestas a estos fármacos.

El riesgo de recaídas descrito para la encefalitis anti-NMDAR es de un 12% a los dos años. Suelen presentarse con clínica similar a los síntomas originales, pero con menor magnitud. En estos casos, se recomienda iniciar terapias de segunda línea durante un período más prolongado. Muchas veces la causa se debe a una neoplasia no identificada previamente<sup>8</sup>.

## Bibliografía

1. Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, McKeon A, Lopez-Chiriboga AS, Lennon VA et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol*. 2018; 83(1): 166-177. doi: 10.1002/ana.25131.
2. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, Tilley DH, Glaser CA. 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. *Clin Infect Dis*. 2012; 54(7): 899-904. doi: 10.1093/cid/cir1038.
3. 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; 15(4): 391-404. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9.
4. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med*. 2018; 378(9): 840-851. doi: 10.1056/NEJMra1708712.
5. 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. *Lancet Neurol*. 2008; 7(12): 1091-8. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70224-2.
6. Lancaster E. The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis. *J Clin Neurol*. 2016; 12(1): 1-13. doi: 10.3988/jcn.2016.12.1.1.
7. 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. *Lancet Neurol*. 2013; 12(2): 157-65. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70310-1.
8. Dutra LA, Abrantes F, Toso FF, Pedrosa JL, Barsottini OGP, Hoftberger R. Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018; 76(1): 41-49. doi: 10.1590/0004-282X20170176.