



Acta Médica Costarricense

ISSN: 0001-6002

actamedica@medicos.sa.cr

Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa
Rica
Costa Rica

Barquero-Madrigal, Alejandro
Encefalitis por anticuerpos antirreceptor N-metil-D- aspartato
Acta Médica Costarricense, vol. 58, núm. 3, julio-septiembre, 2016, pp. 103-109
Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica
San José, Costa Rica

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=43448497003>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Encefalitis por anticuerpos antirreceptor N-metil-D-aspartato

(Anti N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis)

Alejandro Barquero-Madrigal

Resumen

La encefalitis por anticuerpos antirreceptor N-metil-D-Aspartato pertenece a un grupo de enfermedades que inicialmente se llamaban encefalitis límbicas, hoy conocidas como encefalitis autoinmunes. Se caracterizan por estar frecuentemente asociadas a algún tumor, responder a la inmunoterapia y provocar daños cerebrales variables que se manifiestan como cuadros clínicos polimorfos (desde la disfunción límbica hasta una encefalopatía multifocal o difusa). Algunos pacientes con condiciones psiquiátricas agudas podrían tener en realidad una encefalitis autoinmune, sin embargo, no es tan fácil sospecharlo con las manifestaciones iniciales. Su incidencia exacta no se conoce, pero cada vez hay más reportes de casos. Sus características clínicas están bien descritas y evolucionan en cinco fases. El diagnóstico definitivo se hace al obtener la confirmación serológica de los anticuerpos, pero hay algunas pruebas que pueden orientar la sospecha diagnóstica. El tratamiento se basa en esteroides y otros inmunosupresores.

Descriptores: encefalitis autoinmune, encefalitis por anticuerpos antiNMDA, encefalitis paraneoplásica, trastornos neuropsiquiátricos.

Keywords: autoimmune encephalitis, anti NMDA-receptor encephalitis, paraneoplastic encephalitis, neuropsychiatric disorders.

Abstract

Anti NMDA-receptor encephalitis belongs to a group of diseases originally called limbic encephalitis, nowadays known as autoimmune encephalitis. These encephalitis are characterized by a frequent association with a tumor, a good response to immunotherapy, and by causing a broad range of brain injuries which manifest in polymorphous clinical pictures (from limbic dysfunction to multifocal or diffuse encephalopathy). Some patients diagnosed with acute psychiatry conditions may have instead autoimmune encephalitis. Nevertheless, it is not easy to discern one from the other in the initial stages. Its exact incidence is unknown, but there are increasingly more case reports. Its clinical characteristics are well described and evolve in five stages or phases. The final diagnosis is made when antibodies serologic confirmation is obtained, but some other tests may help guide the diagnosis. The treatment is based on steroids and other immunosuppressants.

Keywords: autoimmune encephalitis, anti NMDA-receptor encephalitis, paraneoplastic encephalitis, neuropsychiatric disorders.

Afiliación del autor: Hospital Nacional Psiquiátrico "Pbro. Manuel Antonio Chapuí y Torres", CCSS. Departamento de Bioquímica, Universidad de Costa Rica.

Abreviaturas: LCR, líquido cefalorraquídeo; NMDA, N-metil-D-Aspartato; NMDAR: receptor N-metil-D-Aspartato.

Conflicto de interés: ninguno

✉ barquero.ale@gmail.com

Fecha recibido: 16 de diciembre 2015

Fecha aprobado: 07 de abril 2016

La encefalitis por anticuerpos antirreceptor N-metil-D-Aspartato (NMDA) es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por frecuente asociación a algún tumor, respuesta a la inmunoterapia, y daños cerebrales variables que se manifiestan como cuadros clínicos polimorfos. Comúnmente se pueden confundir sus manifestaciones iniciales con condiciones psiquiátricas agudas.

La incidencia mundial de encefalitis autoinmunes ha sido estimada por Diamond en un 5%.¹ La acción de anticuerpos dirigidos contra distintos receptores neuronales se manifiesta clínicamente como cuadros neuropsiquiátricos complejos, agrupados de manera colectiva bajo el nombre de encefalitis autoinmunes. Existen semejanzas entre ellas, por ejemplo, la frecuente presentación comórbida con algún tipo de tumor, pero las diferencias estructurales (tipo de receptor, área anatómica) también tienen traducción clínica. Existe un reporte sobre encefalitis antiNMDAR (receptor N-metil-D-Aspartato) en Costa Rica,² pero se sabe que el número de casos en el país es mayor. Este trabajo pretende familiarizar al lector con una patología cada vez más diagnosticada en nuestro medio.

Receptor NMDA

El NMDAR es un receptor ionotrópico de glutamato, compuesto por las siguientes subunidades: *GluN1* (antes llamadas NR1), de las cuales se sabe que existen ocho isoformas, que son sitios de unión de glicina. *GluN2* (antes llamadas NR2), de las que se conocen cuatro isoformas (de la *GluN2_A* a la *GluN2_D*), que son sitios de unión de glutamato. *GluN3* (antes llamadas NR3), de las que se conocen dos isoformas (*GluN3_A* y *GluN3_B*), las cuales pueden formar un complejo con *GluN1* y crear un receptor sensible a glicina, que no requiere glutamato para funcionar.³

Cada subunidad consiste en un dominio extracelular aminoterminal, que contiene sitios de control alostérico (hidrogeniones y poliaminas para *GluN1*, zinc para *GluN2*), tres dominios transmembrana (M1, M3 y M4), un asa (dominio M2) que contribuye (junto con los M2 de las otras subunidades) a formar el poro o canal iónico, además de un residuo de asparagina que es crítico para el filtro de selectividad, y un dominio intracelular carboxilterminal. También contiene sitios de fosforilación, útiles en la transducción.

El receptor como tal es un complejo heteromérico formado por la combinación de dos subunidades *GluN1* con otras dos subunidades (que pueden ser *GluN2* o *GluN3*). De allí la gran heterogeneidad en las propiedades biofísicas y farmacológicas de los NMDARs (los cuales tendrán, además, diferente distribución en el cerebro humano, y diferente expresión según etapas evolutivas).

Como se señaló, es un receptor ionotrópico. Se trata de un canal catiónico que permite el paso de calcio (Ca^{2+}). Durante el potencial de reposo de la neurona, la presencia de magnesio (Mg^{2+}) extracelular bloquea el paso de otros iones por el poro. Se activa con la unión de dos ligandos: dos moléculas de glutamato a *GluN2* y dos moléculas de glicina a *GluN1*; además, el estado de despolarización elimina, aunque sea por instantes, el bloqueo por magnesio.

Los NMDARs son esenciales en la regulación de la sinaptogénesis y en la remodelación sináptica. Su activación excesiva se relaciona con estados de excitotoxicidad. Como afirma Benarroch:³ *“La existencia de un síndrome característico que resulta de los anticuerpos contra los receptores NMDA enfatiza el rol crítico de estos receptores en la cognición, y en el control conductual, motor, respiratorio y autonómico”*.

Definición

En 1960 Brierley y colaboradores describieron un cuadro de encefalitis subaguda como manifestación de alteración en sistema límbico,⁴ pero es en 1968 cuando se propone el nombre *encefalitis límbica*. Originalmente, el término designaba una entidad propia, pero con el tiempo cobijó un grupo de enfermedades similares.⁵ La encefalitis por anticuerpos antiNMDA pertenece a este grupo amplio de enfermedades, que inicialmente se definían por las características que Corsellis *et al.*⁵ habían descrito para un grupo específico de pacientes: inicio subagudo de amnesia episódica, confusión y agitación. Se sabía que compartían, al menos, tres características:⁶ un proceso inflamatorio que afectaba predominantemente lóbulos temporales mediales (hipocampo, amígdala) y corteza cerebral orbitofrontal, la ausencia de un agente patógeno viral identificable, y la progresión rápida en déficit de memoria, trastornos psiquiátricos y crisis convulsivas.

Además, clásicamente se consideraba que eran eventos paraneoplásicos. Pronto, varios investigadores dirigieron su mirada a este tema y empezaron a publicar sobre cuadros clínicos como variantes de encefalitis límbicas.^{7,8}

Conforme los avances tecnológicos han permitido conocer más acerca de los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a estas enfermedades, la nomenclatura ha ido variando, el título de *encefalitis límbicas* está siendo desplazado, y hoy estos síndromes se engloban bajo el concepto general de *encefalitis autoinmunes*. Santiesteban⁹ se ha referido a ellas como *“un grupo de encefalitis que se producen con o sin la asociación de cáncer; responden a la inmunoterapia y van desde la disfunción límbica hasta una encefalopatía multifocal o difusa. En contraste con la clásica encefalitis paraneoplásica en la que los antígenos diana son intracelulares y parecen estar mediados por mecanismos citotóxicos de las células T, este nuevo grupo de trastornos se asocia con autoantígenos que se encuentran en la superficie celular o en la porción sináptica y parecen estar directamente mediados por anticuerpos”*.

Se pueden agrupar de acuerdo con la localización neuronal que ocupan los antígenos contra los que se dirigen los autoanticuerpos¹⁰⁻¹² (Cuadro 1).

Si bien en 2005 se había hecho mención del cuadro clínico,¹³ fue hace apenas ocho años cuando por primera vez se habla de encefalitis antirreceptor NMDA, descrita originalmente como un evento paraneoplásico asociado a teratoma de ovario.¹⁴ Dalmau, un año más tarde, publicó una serie de 100 casos de pacientes de la Universidad de Pensilvania en estudio por enfermedad autoinmune, y dijo que se trataba de *“una nueva categoría de trastorno, que es a menudo paraneoplásico, tratable, y se puede diagnosticar serológicamente”*.¹⁵

Cuadro 1. Tipos de encefalitis autoinmunes, según localización de los antígenos

	Antígenos intracelulares	Antígenos de membrana
Cuadro clínico	Se parecen más a la “encefalitis límbica” original. ⁵ Usualmente, monofásico y progresivo, con pobre respuesta.	Niños o adultos con psicosis, disquinesias. Buena respuesta al tratamiento.
Asociación con tumor	Clásicamente presente	Presente o ausente
Mecanismo fisiopatológico	Degeneración neuronal irreversible mediada por células T	Directamente asociado a los anticuerpos
Características de los antígenos	Llamados antígenos “onconeuronales” o “paraneoplásicos”, por su relación con un tumor. No tienen función sináptica conocida.*	Proteínas con funciones cruciales en transmisión sináptica, plasticidad neuronal, excitabilidad nerviosa
Ejemplos de antígenos	Proteínas Hu, Ma1, Ma2, Yu, Ri	NMDA, AMPA, GABA, CASPR2, LGI1, canales de potasio y calcio voltaje dependientes
Ejemplos de síndromes asociados	Neuropatías, cerebelitis, degeneración cerebelar, encefalitis	Llamados NSAS o ASPES. Ejemplos: encefalitis por anticuerpos antiNMDA, síndrome de Lambert-Eaton, síndrome de Ofelia, síndrome de Morvan y otras encefalitis, cerebelitis y neuropatías
*Hay excepciones: proteínas GAD65 y anifisina, que son intracelulares y tienen actividad sináptica conocida. Fuente: ^{6, 10-12}		

Epidemiología

Los datos estadísticos señalan una incidencia de enfermedades autoinmunes alrededor del mundo de entre el 5 y el 7%. La prevalencia estimada de anticuerpos dirigidos a antígenos neuronales en la población general sana, ha sido estimada en un 2-3%.¹

La incidencia exacta de la encefalitis por anticuerpos antiNMDAR se desconoce, pero en vista de que cada vez hay más reportes de casos, podría ser más común de lo que se piensa. Las publicaciones apuntan a que se trate de una de las encefalitis autoinmunes más frecuentes. Algunos de los pacientes con diagnósticos psiquiátricos agudos podrían tener en realidad una encefalitis autoinmune, solo que la presentación clínica inicial no permite pensar tan fácilmente en este diagnóstico.¹⁶⁻¹⁹ Es una patología descrita con frecuencia en personas jóvenes (lo que coincide con el inicio de varias patologías psiquiátricas), con reportes de edad promedio de aparición a los 25 años,²⁰ número que varía según la fuente consultada.

Etiología

Aunque no se conoce un agente etiológico concreto, hay algunas condiciones que se han asociado con la aparición de la enfermedad. Se podrían mencionar, entonces, como factores de riesgo: sexo femenino (cerca del 80% de los casos se han descrito en pacientes femeninas) y presencia concomitante de un tumor (generalmente un teratoma ovárico). Se ha observado que cuanto más joven el paciente, menos comorbilidad con patología tumoral (raro en menores de 18 años), y que mujeres de raza negra tienden más a presentar un teratoma. Como indican Dalmau *et al.*: “Sobre la base de estos datos, la primera preocupación en pacientes femeninas debería ser la búsqueda

de un teratoma ovárico”.²¹ Levite *et al.* han planteado también autoinmunidad asociada en algunas patologías de la colágena.²²

Fisiopatología

Aunque los anticuerpos hallados en las biopsias y autopsias de pacientes portadores de encefalitis autoinmune son de los tipos IgG1 e IgG3 (capaces de activar el sistema de complemento), y se han encontrado depósitos de complemento en los tumores comórbidos, dichos depósitos no se han hallado en el cerebro. Esto descarta un mecanismo autoinmune mediado por complemento. Por otro lado, la escasez de infiltrados de linfocitos T, coloca la inmunidad mediada por estas células como un mecanismo poco probable. Entonces, ¿cuál es el mecanismo propuesto para esta patología? Esta respuesta se aclara cuando se repasa la definición de “enfermedad autoinmune mediada por anticuerpos”, que de acuerdo con Peery *et al.* debe cumplir estos enunciados: los anticuerpos específicos de la enfermedad son hallados en la mayoría de pacientes; los autoanticuerpos se unen al antígeno blanco extracelular y alteran su función; la desaparición de los anticuerpos conduce a la reversibilidad de la enfermedad, y la inmunización de ratones con los anticuerpos del paciente reproduce en estos la enfermedad.¹¹

La encefalitis por anticuerpos antiNMDA cumple con los primeros tres criterios. Las concentraciones de anticuerpos antiNMDA en suero y en líquido cefalorraquídeo (LCR) correlacionan directamente con la severidad del cuadro clínico, a mayor concentración, mayor intensidad de la sintomatología, la cual revierte conforme disminuyen los títulos de anticuerpos.²¹

Una vez establecido que esta es una enfermedad autoinmune mediada por anticuerpos, la pregunta siguiente es: ¿cómo se inicia esta respuesta autoinmune? O, en otras palabras, ¿contra

qué se dirigen, originalmente, los anticuerpos que luego harán reacción cruzada contra los NMDARs? Hay, al menos, tres posibles explicaciones.¹¹

La primera es la inmunidad paraneoplásica, y solo explicaría los casos en los que hay un tumor asociado. En estos, es posible que ocurra que un agente patógeno (virus o bacteria), interactúe con el tumor, infecte las células tumorales (se han detectado anticuerpos contra varios agentes patógenos en el suero de pacientes con encefalitis antiNMDA). Esto activa la inmunidad innata. Luego, la presentación de estos antígenos tumorales llevará a la formación de linfocitos B autorreactivos. Finalmente, la barrera hematoencefálica se volvería permeable a estas células autorreactivas, y así habría producción de autoanticuerpos en el sistema nervioso central, que reconocerían a los NMDARs. Esta tesis situaría la encefalitis por anticuerpos antiNMDA como un síndrome autoinmune inducido por adyuvantes (ASIA, por sus siglas en Inglés).

La otra opción es el mimetismo molecular (tal y como sucede en la fiebre reumática). En esta tesis, el agente patógeno de la infección inicial no tiene relación con ningún tumor. Simplemente ocurre que los antígenos de dichos patógenos guardan similitud molecular con sitios de los NMDARs. Entonces, habrá una reacción cruzada en la que los anticuerpos generados contra los patógenos iniciales, se dirigirán ahora contra los NMDARs. Entre los anticuerpos hallados en estos pacientes, se encuentran aquellos contra: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis* y virus de Epstein-Barr.²³

Por último, está la posibilidad de que los anticuerpos se hayan producido contra NMDARs que existen fuera del sistema nervioso central (se sabe que son expresados en la membrana de células renales, células de glándulas paratiroides, osteoclastos y osteocitos, células beta del páncreas, miocitos cardíacos, células pulmonares, megacariocitos, linfocitos, eritrocitos, y en plexo mientérico). En condiciones normales, los mecanismos de tolerancia inmunológica hacen que los anticuerpos existentes contra estos NMDARs no generen respuesta inmunológica. No obstante, si alguno de estos tejidos sufre una infección, las células presentadoras de antígenos entrarán en juego, y los mecanismos de tolerancia inmunológica ya no podrán detener la acción de los anticuerpos. Luego, la expansión clonal de estos anticuerpos permitirá su paso por la barrera hematoencefálica.

En todos estos posibles mecanismos, hay paso a través de la barrera hematoencefálica de los anticuerpos y de los linfocitos B que circulan en sangre. Otra posibilidad es que se generen localmente y, en este sentido, un posible sitio de producción de los anticuerpos es el espacio subaracnoideo, ya que hay presencia de ellos en espacio intratecal.²³

La pregunta que queda por responder es: ¿cómo afectan estos anticuerpos a los NMDAR? Se sabe que dichos anticuerpos causan una regulación hacia abajo (“down regulation”) en la expresión de NMDAR, y hay internalización selectiva de aquellos marcados por los anticuerpos. Es decir, se trata de un proceso selectivo y reversible de disminución en la densidad de NMDAR, mediado por anticuerpos antiNMDA, que se

asocia directamente con los títulos séricos y en LCR de dichos anticuerpos.²¹ Muchos de los estudios concuerdan en que los anticuerpos se dirigen contra las subunidades GluN1; incluso se sabe que es en una pequeña región del dominio aminoterminal de estas subunidades, donde se unen los anticuerpos.²⁴ Esta depleción de NMDAR en las membranas neuronales es la que se asocia con la encefalitis antiNMDA. No se ha conocido que este proceso afecte la expresión de otros receptores glutamatérgicos u otras proteínas sinápticas.²⁵ No obstante, estudios *in vivo* sobre el efecto agudo de los anticuerpos (de pacientes con encefalitis antiNMDA) en el cerebro de ratas, evidencian un aumento en la concentración extracelular de glutamato. Esto sugiere que los anticuerpos (al bloquear o disminuir la expresión de los epítopes GluN1) llevan a un estado hiperglutamatérgico y a un desequilibrio entre las vías NMDA y AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxasolpropiónico).²⁶

Cuadro clínico

La enfermedad tiene una presentación con cinco fases, descritas por Iizuka *et al.*²⁰ y luego corroboradas por otros investigadores. Y aunque esta descripción se hizo solo en cuatro pacientes, el estudio tiene la ventaja del seguimiento por 4-7 años. El mismo Joseph Dalmat²¹ se refiere a esta como “la mejor historia natural que tenemos de esta enfermedad”. Las fases de la presentación clásica de la enfermedad son:

Una fase prodrómica, caracterizada por un cuadro gripal inespecífico, con cefalea, astenia, adinamia, fiebre. Dura unos 5 días. Cerca del 70% de los pacientes presentan esta fase, que también puede mostrar náuseas, vómitos, diarrea.²¹ Una fase psicótica, con manifestaciones en tres áreas, a saber: emocional (apatía, aplanamiento afectivo, depresión, sentimiento de soledad, miedo), cognitiva (en particular alteración de funciones ejecutivas) y conductual (caracterizado por comportamientos bizarros, similares a esquizofrenia, como: delirios, alucinaciones, lenguaje desorganizado, sensación de despersonalización). Su duración es de un par de semanas. Una tercera fase de no respuesta. Se le podría llamar en castellano “fase negativista”. Incluye: mutismo, aquinesia, actitud negativista, ausencia de movimientos extraoculares espontáneos o respuesta de cierre a estímulos amenazantes. Recuerda un cuadro catatónico. Podrían presentarse posturas distónicas y ecolalia. Es de duración variable. Sigue una fase hiperquinética, cuyo inicio está marcado por disquinesias orolinguales (chupeteos o movimientos masticatorios) y posturas disquinéticas atetoides de los dedos. Evoluciona a disquinesias orofaciales y de extremidades inmanejables (muecas, desviación de la mirada, movimientos coreoatetósicos de los brazos). Dichos movimientos no tienen un patrón definido. El otro aspecto importante de esta etapa es la disfunción autonómica (labilidad en presión arterial sistémica, bradi/taquicardia, hipertermia, diaforesis). Las posibles complicaciones en esta fase son: crisis convulsivas, y cuadros de hipoventilación (no relacionada con anestésicos aplicados). Es de duración variable, mayormente en relación con cuán adecuado sea el tratamiento y cuán temprano sea el diagnóstico. La última es la fase de recuperación gradual y corresponde a la desaparición de la sintomatología, empezando por las disquinesias. La duración podría ir desde los 2 hasta los 14 meses.

Cuadro 2. Diagnóstico diferencial de la encefalitis por anticuerpos anti NMDA.

Diagnóstico	Comentario
Diagnósticos psiquiátricos	
1. Trastorno psicótico agudo, esquizofrenia, catatonia.	1. Por el predominio del componente psicótico
2. Intoxicación por drogas.	2. Especial mención merecen los bloqueadores de NMDAR, como la fenciclidina.
3. Síndrome neuroléptico maligno.	3. Por la fase hiperquinética de la encefalitis, que incluye disfunción autonómica, rigidez articular y elevación de algunas enzimas séricas.
Diagnósticos no psiquiátricos	
1. Enfermedades infecciosas o síndromes post infecciosos	1. Especialmente encefalitis virales (por la fase prodrómica y la pleocitosis linfocitaria). Otros: <i>Mycoplasma</i> , PANDAS
2. Encefalitis no infecciosas	2. Otras encefalitis límbicas, encefalitis letárgica, encefalomiелitis aguda diseminada, síndrome de Morvan
3. Enfermedades neurológicas	3. Epilepsia, síndromes desmielinizantes, tumores, vasculopatías
4. Enfermedades autoinmunes	4. Encefalopatía de Hashimoto, síndrome de Wernicke, LES, vasculitis
5. Enfermedades metabólicas	
Fuente: ^{1,12,21,29-32}	

Vale la pena resaltar que existen formas atenuadas de la enfermedad, donde hay síntomas predominantes (o aparentemente aislados) de orden psiquiátrico, convulsivo o distónico. Estas presentaciones monosintomáticas representan menos del 5% de los casos.²¹

En cuanto al pronóstico, Dalmau *et al.*²¹ señalan que durante la fase aguda podría requerir hasta 3-4 meses de hospitalización. Tres cuartas partes de los pacientes tendrán recuperación total; el resto tendrá secuelas o morirá. De acuerdo con el seguimiento por 6 meses de sus pacientes diagnosticados y tratados, la mortalidad estimada fue del 4%, con un tiempo promedio entre el diagnóstico y el momento del deceso de 3,5 meses. Las causas de muerte abarcaron: sepsis, infarto de miocardio, distrés respiratorio agudo, estatus epiléptico refractario, entre otras.

Diagnóstico

Entre las características clínicas que obligan a pensar en el diagnóstico se encuentran: pródromo similar a un cuadro gripal, instauración rápida de síntomas psicóticos, instauración rápida de catatonia, género femenino, crisis convulsivas u otra disfunción neurológica (afasias, distonías, disquinesias), severa disfunción autonómica, presencia de tumor y persistencia de los síntomas pese al uso de antipsicóticos.²⁷

El diagnóstico definitivo se hace mediante la detección de los anticuerpos antiNMDA en LCR (no todos los pacientes mostrarán títulos séricos de anticuerpos, y esto no excluye el diagnóstico). Empero, hay resultados en algunas pruebas de laboratorio y gabinete que pueden orientar el diagnóstico.²¹

En cuanto a estudios de *neuroimagen*, hasta la mitad de los pacientes no tendrán ningún hallazgo especial en la RMN de cerebro. La otra mitad podría mostrar hiperintensidades en T2 o en FLAIR (en regiones como hipocampo, corteza cerebral o cerebelosa, ganglios basales, tallo cerebral). Es útil subrayar que pueden aparecer imágenes que sugieran procesos desmielinizantes, sin embargo, todos los cambios anteriores suelen ser leves o transitorios. Aún más: la RMN de control puede resultar normal, pese a que el paciente continúe sintomático. Estudios con otras técnicas (PET, SPECT) tienen hallazgos variables y no son concluyentes.

El *electroencefalograma* es usualmente anormal, con cambios inespecíficos, actividad lenta y desorganizada. Hay cambios en los pacientes que convulsionan, para lo cual se recomienda el videomuestreo. Existe un patrón electroencefalográfico no descrito en otras patologías, pero no presente en todos los pacientes con encefalitis antiNMDA, y consiste en una onda delta extrema.²⁸

El LCR puede estar normal al inicio hasta en un 20% de los pacientes, pero al final incluso estos presentarán cambios consistentes en: pleocitosis linfocitaria moderada, proteinorraquia normal o levemente aumentada, y bandas oligoclonales (presentes en el 60% de los pacientes).

La *biopsia de cerebro* no está indicada, pues no es diagnóstica. Puede ser normal o tener cambios inespecíficos, como agregados linfocitarios perivasculares, infiltrados de linfocitos T diseminados en parénquima, o activación de la microglia.

Diagnóstico diferencial

“Posesión demoníaca” es la apelación más temprana dada a lo largo de la historia a lo que pudo haber sido una encefalitis por anticuerpos antiNMDA.¹¹ En vista de lo aparatoso del cuadro y tomando en cuenta su carácter potencialmente letal, la primera recomendación en cuanto al ejercicio del diagnóstico diferencial se debe aplicar durante el abordaje en el servicio de Urgencias, y consiste en recordar los diagnósticos que puede haber detrás de la tríada “síntomas psiquiátricos + rigidez muscular + disautonomía” que, además de la encefalitis antiNMDA, incluyen: síndrome serotoninérgico, síndrome neuroléptico maligno y catatonia letal.

Al tomar eso como punto de partida, la lista de posibles diagnósticos diferenciales es extensa. *“Diversas enfermedades infecciosas, toxicometabólicas, psiquiátricas o autoinmunes suelen plantearse al inicio y a medida que se desarrollan los síntomas”*.²⁹ Puesto que la fase aguda de la enfermedad cursa con tantos síntomas psiquiátricos, se pueden agrupar las entidades del diagnóstico diferencial en psiquiátricas y no psiquiátricas³⁰⁻³² (Cuadro 2).

Tratamiento

Quien describió la enfermedad es quien, junto a un grupo de trabajo, ha descrito también una estrategia de manejo.²¹ Proponen un algoritmo terapéutico en el que, una vez confirmada la enfermedad por pruebas serológicas, se indica realizar estudios para determinar comorbilidad con patología tumoral, en cuyo caso, el primer paso del tratamiento es la resección del tumor, más plasmaféresis. En vista de que la plasmaféresis es difícil en algunos pacientes (niños, pacientes agitados, poco cooperadores o con mucha inestabilidad hemodinámica), los autores prefieren la combinación de gammaglobulina IV (0.4g/kg por día por 5 días) y metilprednisolona (1g/día por 5 días) antes que el recambio de plasma. Si no hay respuesta favorable en 10 días, sugieren iniciar la segunda línea de tratamiento: rituximab (375mg/m² semanales por 4 semanas) combinado con ciclofosfamida (375mg/m² dados con la primera dosis de rituximab), seguido por ciclos mensuales de ciclofosfamida. Si hay sustancial mejoría clínica (generalmente acompañada de descenso en los títulos de anticuerpos), se suspende el tratamiento y se da seguimiento. Si, en su defecto, de nuevo hay pobre respuesta, lo que sigue es considerar inmunosupresores alternativos, como metotrexate.

Hay un estudio observacional de cohorte que evaluó los resultados obtenidos al utilizar ese esquema de tratamiento en 577 pacientes. El 53% de ellos tuvo mejoría a las 4 semanas de haber usado la primera línea de tratamiento. Del grupo restante que no respondió a la primera línea, el 57% mejoró con la segunda línea de manejo. El tiempo de recuperación llegó, en algunos pacientes, hasta los 18 meses.³³ Aún no existen reportes de estudios aleatorizados controlados sobre el tratamiento de esta enfermedad.²³

En cuanto al manejo de los síntomas psiquiátricos, es poco lo que la bibliografía menciona. Se sabe que la sintomatología revierte conforme disminuyen los títulos de anticuerpos, por lo que el uso de fármacos distintos a los mencionados será

exclusivamente para el manejo sintomático. La elección del medicamento se hará de acuerdo con el síntoma predominante. Para la *psicosis* se han usado antipsicóticos atípicos, con resultados modestos. Para la *agitación psicomotriz y agresividad* hay experiencia con antipsicóticos (típicos y atípicos) y, en casos extremos, coma inducido con pentobarbital y fentanil. Cabe señalar que existen reportes en los que el uso de neurolépticos más bien ha aumentado los síntomas neuropsiquiátricos y los movimientos anormales. El *insomnio* se ha manejado con distintos ensayos, desde benzodicepinas (lorazepam, clonazepam y diazepam) y melatonina, hasta clonidina, trazodona y gabapentina. En cuanto a la *disregulación afectiva*, se menciona el uso de ácido valproico y litio, con pobre respuesta. Por último, en relación con las *disquinesias*, los fármacos habitualmente usados por los psiquiatras para manejar síntomas extrapiramidales no se usan como primera línea, y más bien se ha empleado benzodicepinas o anticonvulsivantes.³⁴

La mayoría de los pacientes requerirá el manejo en unidades de Cuidados Intensivos. Algunos, incluso, se pueden complicar hasta necesitar ventilación mecánica asistida. Existe claridad en cuanto al beneficio de instaurar rápidamente el tratamiento, y el inicio temprano del inmunosupresor ha evitado, en algunos casos, la complicación del distrés respiratorio.³⁵

En relación con terapias no farmacológicas, pocos reportes señalan el beneficio moderado del uso de terapia electroconvulsiva.³⁶

Finalmente, en cuanto a las recaídas pese a la mejoría con el tratamiento adecuado, los resultados del estudio de Gabilondo *et al.*³⁷ indican que son comunes (hasta 24%), que pueden ocurrir muchos años después del primer episodio, y presentarse como aspectos parciales o síntomas aislados del síndrome como un todo.

Queda clara la relación entre la encefalitis antiNMDAR (y, en general, las encefalitis autoinmunes) y la exhibición de sintomatología psiquiátrica. Es probable que este grupo de pacientes consulte por primera vez en un servicio de Psiquiatría. Por tanto, el médico psiquiatra debe tener conocimiento de ella, así como de los mecanismos subyacentes.

De acuerdo con la revisión realizada, un campo poco explorado es el de los psicofármacos más adecuados para el manejo sintomático en esta patología. Esto constituye un reto en el marco de la investigación clínica. En cuanto al escenario nacional, un solo caso de esta patología se ha reportado, pero se tiene conocimiento de otros ya diagnosticados, los cuales se pretende exponer en una futura publicación.

Referencias

1. Diamond B, Honig G, Mader S, Brimberg L, Volpe B. Brain-Reactive Antibodies and Disease. *Annu Rev Immunol*. 2013;31:345–85.
2. Gutiérrez A, Barboza M. Encefalitis por anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato: presentación de un caso. *Rev Cubana Neurol Neurocir*. 2013; 3:83-87.

Encefalitis antiNMDA / Barquero-Madrigal

3. Benarroch E. NMDA receptors: Recent insights and clinical correlations. *Neurology*. 2011; 76:1750-1757.
4. Brierley J, Corsellis J, Hierons R, Nevin S. Subacute encephalitis of later adult life. Mainly affecting the limbic areas. *Brain*. 1960; 83: 357-368.
5. Corsellis J, Goldberg G., Norton A. Limbic encephalitis and its association with carcinoma. *Brain*. 1968; 91:481-496.
6. Wandinger K, Saschenbrecker S, Stoecker W, Dalmau J. Anti-NMDA-receptor encephalitis: A severe, multistage, treatable disorder presenting with psychosis. *J Neuroimmunol*. 2011; 231:86-91.
7. Vincent A, Buckley C, Schott J, Baker I, Dewar B, Detert N, Palace J. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain*. 2004; 127: 701-712.
8. Malter M, Helmstaedter C, Urbach H, Vincent A, Bien C. Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Ann Neurol*. 2010; 67:470-478.
9. Santiesteban N, Merayo R. Encefalitis sinápticas autoinmunes. *Rev Mex Neuroci*. 2011; 12:204-209.
10. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens—pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol*. 2012; 8:380-390.
11. Peery H, Day G, Prüss H, De Souza C, Foster L. Anti-NMDA receptor encephalitis. The disorder, the diagnosis and the immunobiology. *Autoimmu Rev*. 2012; 11:863-872.
12. Ramanathan S, Mohammada S, Brilot F, Dale R. Autoimmune encephalitis: Recent updates and emerging challenges. *J Clin Neurosci*. 2014; 21:722-730.
13. 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.
14. Dalmau J. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007; 61:25-36.
15. Dalmau J, Gleichman A, Hughes E, Ross J, Peng X, Lai M, Lynch D. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2008; 7:1091-1098.
16. Marques I, Teotónio R, Cunha C, Bento C, Sales F. Anti-NMDA receptor encephalitis presenting with total insomnia – A case report. *J Neurol Sci*. 2014; 336, 276-280.
17. Steiner J, Walter M, Glanz W, Sarnyai Z, Bernstein H, Vielhaber S, *et al*. Increased Prevalence of Diverse N-Methyl-D-Aspartate Glutamate Receptor Antibodies in Patients With an Initial Diagnosis of Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2013; 70:271-278.
18. Choe C, Karamatskos E, Schattling B, Leyboldt F. A clinical and neurobiological case of IgM NMDA receptor antibody associated encephalitis mimicking bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2013; 208:194-196.
19. Kuo Y, Tsai H, Lai M, Lin C, Yang K. Anti-NMDA receptor encephalitis with the initial presentation of psychotic mania. *J Clin Neurosci*. 2012; 19:896-898.
20. Iizuka T, Sakai F, Monzen T, Yoshii S, Iigaya M, Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: Long-term outcome without tumor removal. *Neurology*. 2008; 70:504-511.
21. Dalmau J, Lancaster E, Martinez E, Rosenfeld M, Balice R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. 2011; 10:63-74.
22. Levite, M. Glutamate receptor antibodies in neurological diseases: anti-AMPA-GluR3 antibodies, anti-NMDA-NR1 antibodies, anti-NMDA-NR2A/B antibodies, anti-mGluR1 antibodies or anti-mGluR5 antibodies are present in subpopulations of patients with either: epilepsy, *en. J Neural Transm*. 2014; 121:1029-75.
23. Miya K, Takahashi Y, Mori H. Anti-NMDAR autoimmune encephalitis. *Brain Dev*. 2014; 36:645-652.
24. Gleichman A, Spruce L, Dalmau J, Seeholzer S, Lynch D. Anti-NMDA Receptor Encephalitis Antibody Binding Is Dependent on Amino Acid Identity of a Small Region within the GluN1 Amino Terminal Domain. *J Neurosci*. 2012; 32:11082-11094.
25. Hughes E, Peng E, Gleichman A, Lai M, Zhou L, Tsou R, *et al*. Cellular and Synaptic Mechanisms of Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *J Neurosci*. 2010; 30:5866-5875.
26. Manto M, Dalmau J, Didelot A, Rogemond V, Honnorat J. In vivo effects of antibodies from patients with anti-NMDA receptor encephalitis, Further evidence of synaptic glutamatergic dysfunction. *Orphanet J of Rare Dis*. 2010; 5:1-12.
27. Maneta E, García G. Psychiatric Manifestations of Anti-NMDA Receptor Encephalitis. Neurobiological Underpinnings and Differential Diagnostic Implications. *Psychosomatics*. 2014; 55:37-44.
28. Schmitt S, Pargeon K, Frechette E, Hirsch L, Dalmau J, Friedman D. Extreme delta brush. A unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2012; 79:1094-1100.
29. González J, Rosenfeld M, Dalmau J. Diagnóstico diferencial en la encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA. *Neurología*. 2010; 25:409-413.
30. Day G, High S, Cot B, Tang D. Anti-NMDA-Receptor Encephalitis: Case Report and Literature Review of an Under-Recognized Condition. *J Gen Intern Med*. 2011; 26:811-6.
31. 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.
32. Ingram G, Robertson N. Antibody mediated encephalitis. *J Neurol*. 2013; 260:1187-1190.
33. Titulaer M, 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: 157-65.
34. Chapman M, Vause H. Anti-NMDA Receptor Encephalitis, Diagnosis, Psychiatric Presentation, and Treatment. *American Journal of Psychiatry*. 2011; 168: 245-251.
35. Breese E, Dalmau J, Lennon V, Apiwattanakul M, Sokol D. Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis: Early Treatment is Beneficial. *Pediatr Neurol*. 2009; 42: 213-214.
36. Braakman H, Moers V, Arts B, Hupperts R, Nicolai J. Pearls & Oysters: Electroconvulsive therapy in anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2010; 75:e44-e46.
37. Gabilondo I, Saiz A, Galán L, González V, Jadraque R, Sabater V, *et al*. Analysis of relapses in anti-NMDAR encephalitis. *Neurology*. 2011; 77:996-999.