



REPORTE DE CASO

PRESENTACIÓN CLÍNICA NEUROPSI- QUIÁTRICA DE ENCEFALITIS AUTOIN- MUNE POR ANTICUERPOS CONTRA LOS R-NMDA, REPORTE DE UN CASO

Estefanía Ramírez Ortega¹, Juan Antonio Ramírez Negrete²

¹Médico General, Universidad Autónoma de Guadalajara - Hospital Aranda de la Parra.

²Neurólogo Clínico, Médico Adscrito del Hospital Aranda de la Parra

RESUMEN

Introducción:

La encefalitis autoinmune contra los R-NMDA es un trastorno sináptico autoinmune que se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos IgG contra de dichos receptores específicamente en la subunidad GluN1.

Reporte de caso:

Femenina de 31 años de edad, profesionista, con un mes de evolución presenta cefalea intensa, dificultad para la acomodación de los músculos oculares, agitación, hiperactividad, insomnio, somnolencia, signos de liberación frontal, signo glabellar y hoffman además presenta fiebre, disautonomía cardíaca, leucocitos de 17 mil, RNM con desmielinización subcortical vascular no hay tumores ni hidrocefalia, se realiza punción lumbar solo con R-NMDA positivos, se utiliza tratamiento escalonado de acuerdo a la enfermedad y estudios de imagen complementarios.

Conclusión:

La incidencia de esta enfermedad ha presentado un aumento en los últimos 10 años según los reportes de casos al seguir el algoritmo de encefalitis y con los marcadores biológicos de esta enfermedad. Esta entidad constituye el 21% de las encefalitis autoinmunes y aproximadamente el 50% de el origen desencadenante se desconoce hasta ahora. Se presenta comúnmente en mujeres jóvenes, es de un difícil diagnóstico y conlleva una alta prevalencia de secuelas

Autor de correspondencia

Estefanía Ramírez Ortega
fan-rmz_25@hotmail.com

Recibido: 10/04/2021

Aceptado: 15/05/2021

Palabras clave:

Encefalitis autoinmune,
Receptores
NMDA, síntomas
neuropsiquiátricos.

neurológicas en casos ya sea no diagnosticados o tardíamente diagnosticados y por lo tanto brindarles un manejo multidisciplinario y tratamiento escalonado de acuerdo a la enfermedad.

ABSTRACT

Background:

Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis is an autoimmune disorder in the central nervous system, associated with antibodies that are directly against the NR1 subunit of the NMDA receptor.

The case:

31-year-old female, professional, with one month of evolution, presents with severe headache, difficulty in accommodating the eye muscles, irritability, agitation, hyperactivity, insomnia, drowsiness, signs of frontal release, glabellar and hoffman signs, and also has fever, cardiac dysautonomia, 17 thousand leukocytes, MRI with vascular subcortical demyelination, no tumors or hydrocephalus. Lumbar puncture was performed with only positive R-NMDA, step therapy is used according to the disease and complementary imaging studies.

Conclusion:

The incidence in this disease has presented an increase in the last 10 years according with the cases reported, the algorithm of encephalitis and with the biological marker. This entity constitutes 21% of the autoimmune encephalitis and approximately the 50% of the origin is unknown until now. Is commonly presented in young woman, it is a difficult diagnosis and carries a high prevalence of neurological sequelae in cases that are not diagnosed or late diagnosed and therefore provide them with a multidisciplinary management and a treatment on accorded with the disease.

Keywords:

Autoimmune encephalitis,
NMDA receptors,
Neuropsychiatric symptoms

INTRODUCCIÓN

La encefalitis Autoinmune contra los R-NMDA es una enfermedad de reciente reconocimiento (2007 por el Dr. Delmau) (1-3) que se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos IgG en contra de dichos receptores específicamente en la subunidad GluN1(6,8,9)(4-6). Es una de las etiologías más frecuentes de las encefalitis autoinmunes y la que ha sido mejor caracterizada, predomina en jóvenes siendo 80% de los casos de sexo femenino, con un promedio de edad de 21 años(6)(4). Por lo que su morbilidad y mortalidad, los altos costos derivados de hospitalizaciones

prolongadas, requerimiento de unidades de cuidado intensivo y necesidad de terapias inmunomoduladoras costosas, ha incrementado el interés del personal médico en cuanto a su diagnóstico y manejo(7).

Originalmente fue identificado como un síndrome con manifestaciones psiquiátricas en contexto con la encefalitis en cuatro mujeres jóvenes con teratoma de ovario (Vitaliani en 2005)(1,3). En la actualidad se sabe que puede afectar a niños y hombres y que el mismo síndrome neurológico se puede desarrollar sin presentar un tumor o una manifestación paraneoplásica de un teratoma subyacente (Dalmau, 2008; Viacoz, 2014)(3).

La presentación clínica suele tener 3

etapas; la primera, presente en 70% de los casos, es un pródromo similar a una virosis respiratoria o gastroenteritis de alrededor de una semana. (8) La segunda son los síntomas neuropsiquiátricos: ansiedad, cambios de ánimo y síntomas psicóticos como alucinaciones e ideas delirantes además conductas estereotipadas y reducción de producción de lenguaje que puede llegar al mutismo y catatonía(6)(4). Finalmente aparecen movimientos anormales, siendo características las disquinesias faciales, inestabilidad autonómica y una disminución del nivel de conciencia, con hipoventilación. Asociado a esto pueden presentarse crisis convulsivas parciales motoras o parciales complejas, incluso estatus epilépticos(6,8) (4,5). El cuadro, a pesar de la gravedad y el importante deterioro neurológico, es potencialmente reversible, con una mejoría de los síntomas en cronología inversa a las fases de presentación (2).

Se debe realizar una resonancia magnética de cráneo (50% de los casos es normal), un análisis de LCR (anormal en 80% de los casos) con pleocitosis linfocítica leve a moderada, con proteínas normales a levemente aumentadas, suele haber bandas oligoclonales. Además, debe realizarse un electroencefalograma estándar (anormal en 90% de los casos) habitualmente con actividad desorganizada lenta inespecífica o actividad lenta(6)(4). Sin embargo, el diagnóstico todavía suele retrasarse ya sea por el desconocimiento relativo de la enfermedad, la presentación clínica, así como la poca especificidad de las pruebas analíticas y radiológica habituales, suelen llevar a la confusión(2).

Una vez diagnosticado se debe iniciar tratamiento inmunosupresor, de primera línea incluye la extracción de tumor si estuviese presente y cortico esteroides, inmunoglobulinas y/o plasmaféresis. El tratamiento de segunda línea incluye el uso de rituximab, y/o ciclofosfamida y/u otro

inmunosupresor en caso de que hubiese conflicto con esas alternativas(4,6)(4,8). El retraso de este suele asociarse con un peor pronóstico y alta mortalidad en la población(4)(8).

Entre los diagnósticos diferenciales destacan encefalitis infecciosas producida por VHS-1, por VHS-6 (típicamente en inmunocomprometidos). También son importantes diagnósticos diferenciales por su presentación subaguda la sífilis, tuberculosis, borreliosis, y la infección por VIH, así como, descartar drogas o fármacos principalmente en caso de psicosis confusas o clínica de síndrome neuroléptico maligno(6)(4).

REPORTE DE CASO

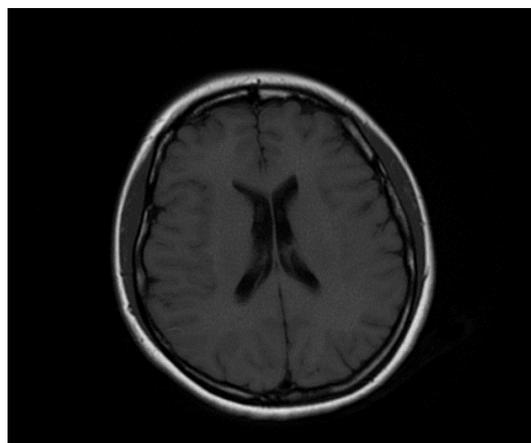
Femenino de 31 años de edad, originaria de León, Guanajuato, actualmente es ingeniera en sistemas, con antecedentes de tabaquismo por 15 años (it:4.5), crisis convulsivas hace 14 años en dos ocasiones tratadas con carbamazepina (se desconoce dosis) remitida, alérgica al difenidol. AGO: G:0, menarca: 13 años, ritmo regular, con uso de implante hormonal subdérmico. Inicia padecimiento un mes antes de su ingreso con cefalea intensa, sin factores estresantes conocidos como fuente detonante, dificultad para la acomodación de los músculos oculares, vómito, náusea y sensación de vértigo, por lo que acude con neurólogo en medio privado quien realizó RNM para descartar lesión cerebral y se reportó engrosamiento marginal de la mucosa de celdillas etmoidales, frontoparietal bilateral; el resto normal. Cuatro semanas posteriores a su inicio de padecimiento, presenta síntomas neuropsiquiátricos, irritabilidad, agitación, hiperactividad, insomnio completo de 48 horas, alteraciones neurovegetativas (sin especificar cuáles), se realiza biometría hemática con leucocitos de 17 mil y neutrofilia, resto dentro de parámetros

normales, por lo que se decide su traslado a centro psiquiátrico al área de observación, donde tiene fluctuación en los signos vitales con una tensión arterial de 137/100 mmHg, temperatura de 37° como máxima, por lo que se administró ceftriaxona IM como dosis única; además, presenta signos de liberación frontal, signo glabellar y Hoffman, Babinsky positivo, por lo que se maneja con haloperidol (se desconoce dosis); posteriormente, se suspende la dosis nocturna por sedación excesiva para ser revalorada por la mañana, pero la reactividad de la paciente no mejora y es referida al hospital regional del estado donde presenta delirio, verbosidad y dislalia y diagnostican trastorno ansioso depresivo por lo que los familiares deciden el alta voluntaria de la paciente y es traída a medio privado.

A su ingreso (26/12/2019) es valorada por psiquiatra, quien la recibió consciente, con tensión arterial elevada de 149/84 mmHg y fiebre de 38.2 °C, un poco sedada, inquieta, no responde al interrogatorio, a veces grita, lleva tres días sin poder comer. Se piden laboratorios de control con leucocitos de 12,6 mil, la paciente va modificando su estado clínico y se orienta hacia un problema neurológico con manifestaciones psiquiátricas, se agrega ceftriaxona 1 g IV cada 12 horas. Es valorada por cardiología por elevación de la frecuencia cardíaca y tensión arterial, quien clasifica como hipertensión arterial estadio I-II JNC 8 y es tratada con metoprolol 100 mg VO cada 12 horas. El día 27/12/19 se encuentra inquieta durante la noche y se administra midazolam 5 mg IV dosis única y una hora después, al no tener mejoría, se indica haloperidol 5 mg IM dosis única, pero no disminuye ni mejora. Durante la mañana se encuentra consciente, pero con los ojos cerrados, solo abre un poco el derecho porque refiere diplopía si abre ambos, se inquieta y realiza movimientos involuntarios de ambos miembros inferiores y después se relaja, por lo que se pide nueva

RNM y se reporta con desmielinización subcortical probablemente vascular; no hay tumores ni hidrocefalia. Por la tarde es valorada por Neurología, que la encuentra somnolienta, pupilas de 2 mm de diámetro cada una, reflejo oculocefálico presente bilateral, automatismo respiratorio, moviliza cuatro extremidades con estímulos, reflejos miotáticos +++ generalizado, dolor a la inclinación de la cabeza, presentó retención aguda de orina, no presenta signos de Kernig y Brudzinski. Se realiza punción lumbar (27/12/19) encontrando un LCR en aspecto de agua de roca con presión subjetivamente aumentada, se lleva a citoquímico, panel viral, coagulación de bacterias, PCR y TB para descartar neuroinfección y se pide la toma de electroencefalograma el cual se reporta solo con actividad lenta difusa, resto dentro de parámetros normales. Se da tratamiento con esteroides (Dexametasona 8 mg IV cada 8 horas), neuroprotector (Somazina 1g IV cada 8 horas) y anticonvulsivo (Levetiracetam 1 g IV cada 12 horas), con estado grave.

Figura 1. RMN de cráneo simple, corte axial en T1, realizada en diciembre del 2019.



Al día 28/12/19 la paciente se encuentra más alerta, sin fiebre, con TA de 140/90 mmHg y elevación de la frecuencia cardíaca por lo que cardiología agrega ramipril, no responde al interrogatorio y acumula saliva en faringe lo cual provoca ruidos guturales

Figura 2. RMN de cráneo simple, corte axial en T2, mostrando desmielinización subcortical realizada en diciembre del 2019.

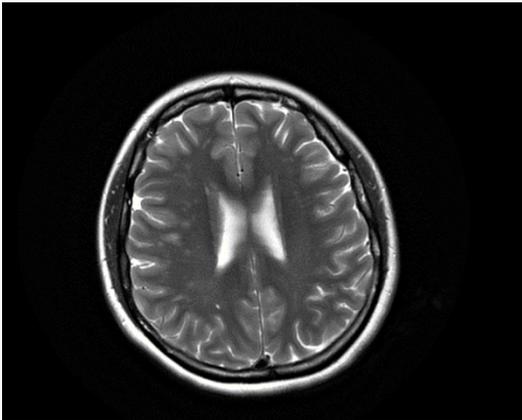
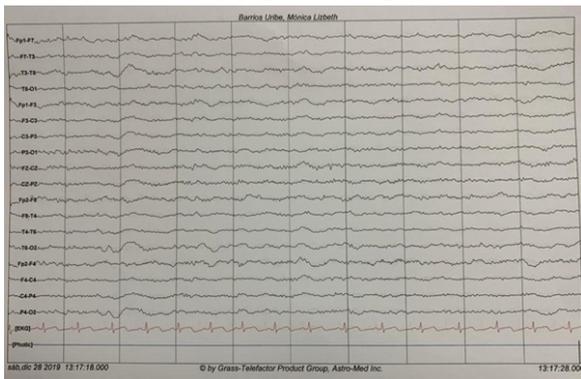


Figura 3. Electroencefalograma anormal con actividad lenta difusa. Diciembre 2019.



persistentes, discreto dolor de nuca, no hay mejoría clínica con esteroides y antibiótico, por lo que se inician bolos de metilprednisolona, su estado sigue siendo grave. El reporte de LCR (citoquímico) se reporta normal con 22 de proteínas y 0 células, BAAR, tinta china, Gram negativos, PCR para TB negativas, y panel viral negativo incluyendo herpes, coagulación para bacterias negativa. Los anticuerpos séricos ANTI DNA, anti fosfolípidos y antinucleares negativos. Se pide valoración por infectología, quien agrega VDRL, aglutinación para Brucella y reacciones febriles y se pide una nueva RNM para ver efectos de encefalitis viral en flair y difusión, se reporta con atrofia cortico subcortical ya referida, no hay aumento de la desmielinización, no hay extravasaciones en la difusión, por lo que se continúa con

esteroides con metilprednisolona 500 mg IV cada 8 horas y levetiracetam. Se reporta el VDRL, reacciones febriles y Brucella negativos, se piden anticuerpos anti receptores NMDA que están en 5 días, ya clínicamente estable, pero sin mejoría clínica.

El día 31/12/20 se coloca sonda nasogástrica para iniciar alimentación, aún se muestra con salivación y acumulo de secreciones en faringe, por lo que se pide radiografía de tórax. Al día siguiente mejora el estado de alerta y tono muscular; moviliza miembros inferiores a voluntad, tolera dieta líquida por sonda nasogástrica, la radiografía muestra patrón de retención de secreciones por disfagia, los campos pulmonares con buena ventilación, por lo que es candidata a fisioterapia pulmonar.

Por parte de Infectología, se solicita urocultivo, hemocultivo por fiebre de 38.1 °C, de los cuales su resultado final es negativo, también solicita serología por Borrelia de Lyme por antecedente de dos viajes previos a EUA. Por la tarde, Neurología realiza control de LCR obteniéndose agua de roca con una presión de apertura 26 cm de agua, se envía a laboratorio citoquímico, panel viral, PCR, PRC TB y anticuerpos contra Borrelia.

El día 03/01/20 se reportan los resultados de LCR panel viral, PCR, PCR TB y anticuerpos contra Borrelia, todos negativos, y por la tarde son entregados los resultados de LCR para anticuerpos contra receptores NMDA positivos, por lo que se protocoliza para tomografía de tórax y de abdomen en busca de tumoraciones de origen ectodérmico, la cual se reporta en cuanto a útero y anexos de forma y tamaño normales, sin lesiones en su interior, así que se inicia tratamiento con inmunoglobulina humana (higlobin) 30 g IV por 5 días (0.4 mg /kg/días) y se suspende antibiótico. Dos días después, presenta pico febril por retención de secreciones traqueo-bronquiales por lo

que se inicia nebulizaciones y aspiración de secreciones por razón necesaria, su estado se reporta delicado.

El día 06/01/20 ya que su tensión arterial es estable 120/70-130/80 mmHg, así como su frecuencia cardiaca; su diagnóstico cambia a disautonomía cardiaca secundaria a encefalitis autoinmune. Continúa con

Figura 4. Corte coronal de tórax y abdomen en fase simple, no se observan tumoraciones pulmonares, renales, abdominales ni pélvicas. Enero 2020.



mismo manejo por parte de Cardiología.

Por la tarde, Neurología refiere que la inmunoglobulina es bien tolerada, no presenta reacción, continúa con fiebre de 38.5 °C y la TAC de tórax muestra áreas de ocupación alveolar que presenta un halo en vidrio despulido con distribución en mosaico de predominio parahiliar y basal bilateral, por lo que se pide interconsulta a Neumología quien inicia tratamiento para control de secreciones, su estado es muy delicado.

El día 08/01/20, ya con mejoría clínica, estable, habla más, repite y conversa con padres, el reflejo tusígeno mejora, se toma radiografía de control donde se ve resuelta la atelectasia; continúa con tratamiento respiratorio. Al día siguiente, se muestra con una mejoría notable, habla, conversa,

obedece órdenes, sabe quien es ella y sus familiares, moviliza las 4 extremidades, deglute sin dificultad, no ha presentado fiebre, se pide interconsulta a rehabilitación física para rehabilitación hospitalaria. Al día siguiente se realiza cultivo de expectoración y es positivo para *Klebsiella pneumoniae* betalactamasa positivo y *Pseudomona aeruginosa*, por lo que se ajusta esquema de carbapenem.

El día 10/01/20 con buena evolución neurológica, se encuentra orientada en tiempo lugar y espacio, tranquila, habla, obedece órdenes, moviliza las cuatro extremidades, reflejo tusígeno mejora así como la deglución, por lo que solo se espera la remisión del proceso neumónico para valorar alta por mejoría. Al día 12/01/20 ya recibió 150 gr de inmunoglobulina humana, habla, comienza a leer perfectamente, moviliza las cuatro extremidades. El día 15/01/20 ejecuta todos los movimientos de las 4 extremidades, reflejos ++ generalizados, no hay Babinski ni signos meníngeos, inicia con abdomen globoso sin datos de abdomen agudo, rebote negativo, solo presenta estreñimiento y dolor rectal por lo que se da tratamiento con sufrexal cada 6 horas y supositorios de glycilax cada 24 horas por 5 días, posteriormente completa esquema de meropenem así como de coloprocto, al día siguiente presenta una crisis de ansiedad la cual se maneja con ansiolítico.

El día 20/01/20 no ha presentado fiebre, fuerza motora en las cuatro extremidades, no tuvo crisis de ansiedad, por lo que se egresa del hospital con tratamiento ansiolítico, antihipertensivo y levofloxacino.

El día 31/01/2020 regresa a la consulta externa con crisis de ansiedad con temblor nerviosismo, hormigueo en manos, perseverancia, trastornos de la memoria reciente, dificultad para entonar las palabras, no hay alucinaciones, su vocabulario normal, deglute bien, come bien, examen mínimo mental normal, realiza su trabajo en casa,

recuerda más su situación profesional, tiene crisis gelásticas, y perseverancias musicales, sus signos vitales estables con TA de 90/60 mmHg, FC 92 lpm y campos pulmonares bien ventilados, fondo de ojo normal, movimientos oculares normales, pares craneales normales, función motora 100%, reflejos miotáticos + generalizados, pruebas canbelosa normal, únicamente presenta temblor de intención mínimo. Se maneja como crisis de ansiedad residual y crisis focales secundarias a la encefalitis. Se deja como tratamiento levetiracetam y alprazolam como de base y sintomáticos en caso necesario.

El día 15/06/20 regresa a la consulta externa para valorar TAC de tórax, abdomen las cuales fueron normales y pelvis, la cual se reporta con útero de forma y tamaño normales, sin lesiones en su interior, quiste ovárico derecho de 19 mm que presenta pared delgada con reforzamiento anular en la fases contrastadas y contenido hipodenso homogéneo; no se observan adenopatías retroperitoneales, mesentéricas, ilio-pélvicas ni inguinales. La paciente refiere mucha mejoría porque recuerda completamente su vida y su situación profesional, así como, los idiomas que ella manejaba antes de la encefalitis, prácticamente recuperada al 100% de su estado cognitivo, se le realiza el examen mínimo mental el cual es normal (30 pts), no hay datos de focalización a nivel de pares craneales motora, sensitiva y cerebelosa, aumento de peso a su peso ideal, se le sugiere aun estancia en casa por contingencia de SARS-COV-2. Como tratamiento a base de levetiracetam, flunarizina e inderalici si presenta temblor de intención, continúa su seguimiento y se proyecta la realización de nueva punción lumbar para buscar anticuerpos contra R-NMDA en cuanto la contingencia termine.

Se le realizó estudio de perfil tiroideo en julio del 2020, el cual se reporta como

normal.

DISCUSIÓN

La incidencia de esta enfermedad ha presentado un aumento en los últimos 10 años según los reportes de casos al seguir el algoritmo de encefalitis y con los marcadores biológicos de esta enfermedad. La entidad constituye el 21% de las encefalitis autoinmunes y aproximadamente el 50% del origen desencadenante se desconoce hasta ahora.

El predominio de síntomas psiquiátricos en etapas tempranas de la enfermedad hace que el 75% de los pacientes sean atendidos inicialmente por médicos psiquiatras (9). Actualmente, ninguna guía recomienda la búsqueda de anticuerpos anti-R-NMDA en el estudio de pacientes con un primer episodio psiquiátrico, por lo que debe considerarse la encefalitis anti-R-NMDA como diagnóstico diferencial principalmente en mujeres jóvenes con un primer episodio psicótico, ya que su reconocimiento es de gran relevancia para el pronóstico de los pacientes (9), y así poder brindarles un tratamiento temprano y adecuado ya que es una causa importante de secuelas neurológicas y con una alta mortalidad en la población (4-8).

Este caso nos muestra que los casos difíciles neuropsiquiátricos se pueden ir resolviendo paso a paso metódicamente y siempre yendo desde lo simple a lo más profundo de las enfermedades. Cuando clínicamente el paciente se deteriora y sabemos que lo que estamos haciendo es una línea metodológica acertada hay que leer las experiencias de la literatura para que a nuestros pacientes se les ofrezca un punto científico para poderlos ayudar.

Agradecimientos:

Gracias a la paciente por autorizar y permitarnos hacer este reporte como experiencia y conocimiento para futuros casos. A mi papá

por brindarme su experiencia y enseñanza como especialista.

Financiamiento:

Autofinanciado

Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cordero Morelo I, Camacho Solís AE, Sainz Mejías A, Araya Molina C. Progreso médico: encefalitis autoinmune contra el receptor de N-metil-D-aspartato asociada a teratomas. RC_UCR-HSJD [Internet]. 30 de abril de 2019 [citado 5 de enero de 2021];9(2). Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/clinica/article/view/37405>
2. González-Valcárcel J, Rosenfeld MR, Dalmau J. Diagnóstico diferencial en la encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA. Neurología. septiembre de 2010;25(7):409-13.
3. Kayser MS, Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis, autoimmunity, and psychosis. Schizophr Res. septiembre de 2016;176(1):36-40.
4. Collao-Parra JP, Romero-Urra C, Delgado-De-río C. Encefalitis autoinmunes: criterios diagnósticos y pautas terapéuticas. Rev méd Chile. marzo de 2018;146(3):351-61.
5. Niyas VKM, Balasubramanian P, Thulaseedharan NK. Anti-NMDA receptor encephalitis. QJM: An International Journal of Medicine. 1 de abril de 2019;112(4):285-6.
6. Restrepo Martínez M, Paola Bautista G, Espínola-Nadurille M, Bayliss L. Banderas rojas para sospechar encefalitis anti-NMDAr en un primer episodio psicótico: reporte de dos casos. Revista Colombiana de Psiquiatría. 1 de abril de 2019;48(2):127-30.
7. Mariño N, Triana J, Nieto V, Paul Vergara J, Silva M, Palacios E. Encefalitis autoinmune: experiencia de una serie de casos. Repert Med Cir [Internet]. 25 de enero de 2019 [citado 5 de enero de 2021];28(1). Disponible en: <https://revistas.fucsalud.edu.co/index.php/repertorio/article/view/876>
8. Restrepo-Martinez M, Ramirez-Bermudez J, Bayliss L, Espinola-Nadurille M. Characterisation and outcome of neuropsychiatric symptoms in patients with anti-NMDAR encephalitis. Acta Neuropsychiatr. abril de 2020;32(2):92-8
9. Chi X, Wang W, Huang C, Wu M, Zhang L, Li J, et al. Risk factors for mortality in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. Acta Neurol Scand. octubre de 2017;136(4):298-304