

## Recidiva después de 25 años de encefalitis por anticuerpos antirreceptor de NMDA

Xiana Rodríguez-Orsorio, Gustavo Fernández-Pajarín, Susana Arias-Rivas, Ignacio Requena-Caballero, Francisco J. López-González, Manuel Arias

Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, A Coruña, España.

Correspondencia: Dr. Manuel Arias Gómez. Ramón Piñeiro, 11, 2.º C. E-15702 Santiago de Compostela (A Coruña).

E-mail: manuel.arias@usc.es

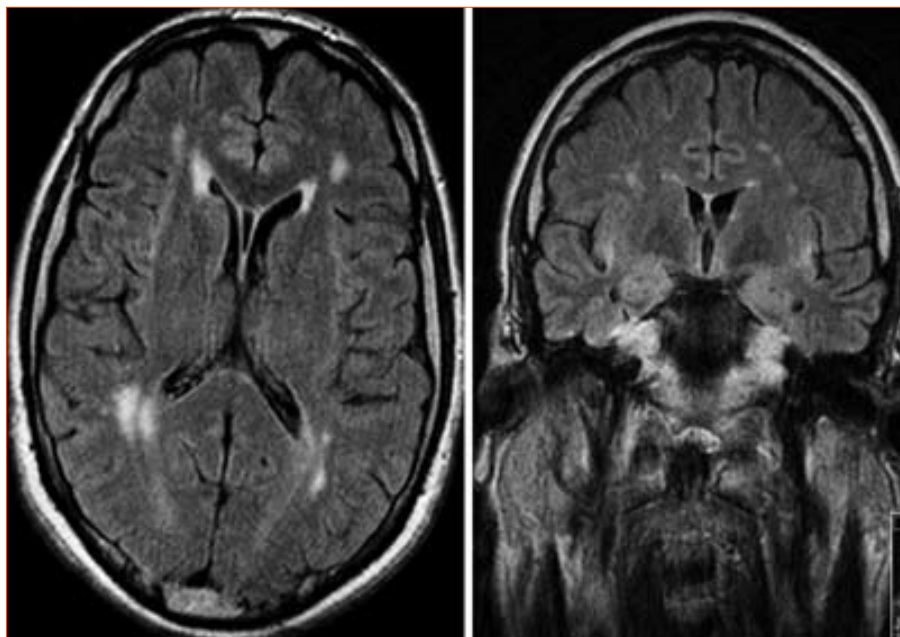
Aceptado tras revisión externa: 18.06.14.

Cómo citar este artículo: Rodríguez-Orsorio X, Fernández-Pajarín G, Arias-Rivas S, Requena-Caballero I, López-González FJ, Arias M. Recidiva después de 25 años de encefalitis por anticuerpos antirreceptor de NMDA. Rev Neurol 2014; 59: 428-9.

© 2014 Revista de Neurología

La encefalitis por anticuerpos antirreceptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) es una enfermedad inflamatoria autoinmune tratable, que fue descrita en la década pasada por Dalmau et al [1]; puede ser paraneoplásica (el teratoma ovárico es el tumor mas frecuente) o acontecer sin neoplasia subyacente [2]. Afecta a todas las edades; su cuadro prototípico suele iniciarse con un pródrome similar a un síndrome vírico gastrointestinal o traqueobronquial, al que siguen manifestaciones psiquiátricas, trastornos del movimiento, crisis epilépticas y disautonomía [2,3]. No obstante, su espectro clínico se ensancha, casi día a día, con la descripción de nuevos casos. Hasta un 25% de las encefalitis por anticuerpos antirreceptor de NMDA pueden recidivar [4]; el paciente que presentamos había sufrido un episodio similar unos 25 años antes.

Varón de 51 años, que acudió al servicio de urgencias por un cuadro de alucinaciones auditivas, trastorno del comportamiento y lenguaje incoherente. Desde una semana antes, venía presentando movimientos involuntarios en la cara, con desviaciones momentáneas y cambiantes de la comisura bucal, y elevación ocasional y sin propósito de los miembros superiores. Fumaba 20 cigarrillos al día. Como antecedente más relevante, destacaba un ingreso hospitalario 25 años antes, durante el que presentó crisis epilépticas y parada respiratoria, con ingreso en la unidad de cuidados intensivos; en



**Figura.** Resonancia magnética cerebral (secuencia FLAIR): áreas de hiperseñal en la sustancia blanca subcortical y periventricular; también se observa afectación de las cortezas insulares.

el informe de alta de dicho ingreso figuraba que resultó normal un estudio de tomografía axial computarizada cerebral, que en el líquido cefalorraquídeo (LCR) había pleocitosis linfóide, y que un estudio electroencefalográfico mostraba lentificación difusa. Su mujer recuerda que el inicio de este anterior padecimiento fue muy similar, tanto en lo que se refiere al cuadro delirante como a los movimientos involuntarios de la cara y los brazos.

En el servicio de urgencias, la exploración general y las constantes vitales eran normales; presentaba agitación psicomotriz e ideas delirantes con referencia a muerte inminente, que contrastaban con episodios de risa inapropiada; por momentos le observaron los movimientos discinéticos de la cara y de los brazos. Los estudios habituales de gasometría y análisis de sangre resultaron normales, al igual que un estudio de tomografía axial computarizada cerebral; el LCR, producto de una punción lumbar traumática, resultó hemorrágico. Ingresó en el servicio de psiquiatría, donde permaneció tres semanas. Recibió neurolépticos y antidepresivos sin mejoría. Su estado de conciencia fluctuaba y por momentos cerraba fuertemente los ojos, y en otros mantenía posturas extrañas en las extremidades. El lenguaje era escaso y disártrico y presentaba leve hemiparesia izquierda

con signo de Babinski. Se le realizó un estudio de resonancia magnética cerebral, en el que se observaron áreas de hiperseñal dispersas en la sustancia blanca encefálica y cortezas insulares (secuencias T<sub>2</sub> y FLAIR), sin captación de contraste (Figura). Un nuevo estudio del LCR mostró moderada pleocitosis linfóide (97 células/mm<sup>3</sup> y 0,5 mg/dL de proteínas). En el traslado a neurología sufrió dos crisis convulsivas generalizadas, motivo por el que ingresó en la unidad de cuidados intensivos. El estudio electroencefalográfico mostró actividad paroxística continua en el lóbulo temporal derecho. Se repitió el estudio del LCR para realizar estudios citológicos y microbiológicos (resultaron negativos), y se determinaron los anticuerpos antirreceptor de NMDA, que resultaron positivos. Fue tratado con antiepilépticos, bolos de metilprednisolona e inmunoglobulinas intravenosas, mejorando paulatinamente el cuadro neurológico, aunque sufrió un shock séptico por *Acinetobacter baumannii* e insuficiencia renal. Un estudio de tomografía computarizada toracoabdominal y una ecografía escrotal resultaron normales. Tras un período de hospitalización de cuatro meses (en el episodio de hace 25 años había sido de dos meses), fue dado de alta con fluoxetina, carbamazepina y clonacepam. Actualmente realiza una vida normal.

El caso descrito, contemplado a lo largo de toda su evolución (depresión psicótica y discinesias faciales en las primeras semanas, bajo nivel de conciencia, crisis epilépticas, necesidad de ventilación asistida y disautonomía, con necesidad de ingreso prolongado en la unidad de cuidados intensivos en el período de estado, y recuperación tras inmunoterapia), constituye un típico ejemplo de la encefalitis por anticuerpos antirreceptor de NMDA, pero posee la peculiaridad de que el paciente sufrió un episodio muy similar 25 años antes, catalogado como meningoencefalitis linfocitaria.

El cuadro clínico de la encefalitis por anticuerpos antirreceptor de NMDA no siempre pasa por las fases de pródromos, manifestaciones psiquiátricas, trastornos del movimiento, alteración del lenguaje y disminución de conciencia, asociadas a hipoventilación y disautonomía. Así, su espectro clínico actual se ha vuelto tan amplio que comprende manifestaciones tan dispares como trastornos parecidos al autismo en niños, cuadros psiquiátricos puros o en los que se observan movimientos involuntarios más o menos prominentes (crisis oculogíras, discinesias faciales, coreoatetosis y distonías focales, aumento del parpadeo, mioclonías, parkinsonismo...), síndromes epilépticos similares a la encefalitis de Rasmussen [5], síndromes de Kleinfeld y Klüver-Bucy, y cuadros de neuromielitis óptica. Algunas situaciones clínicas, consideradas antaño como trastornos disociativos de trance y posesión diabólica [6], se han diagnosticado como encefalitis por anticuerpos antirreceptor de NMDA.

Un 80% de los afectados son mujeres, y se encuentra teratoma ovárico en la mitad de las menores de 20 años. También se ha descrito en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas, tumor testicular de células germinales, tumor pseudopapilar de páncreas, cáncer de mama y neuroblastoma [7]. Se han notificado algunos casos puntuales que siguieron a vacunaciones, infecciones por micoplasma virus de Epstein-Barr y síndrome de Guillain-Barré [8]. En un estudio global de las encefalitis realizado en el Reino Unido, esta nueva entidad nosológica fue la causa del 4% de los casos.

La prueba *princeps* para el diagnóstico es la determinación de los anticuerpos antirreceptor de NMDA, que pueden estar presentes tanto en el suero como en el LCR, aunque pueden desaparecer en el suero tras la terapéutica con plasmátesis o inmunoglobulinas, y también en

las fases de remisión de la enfermedad. En el 80% de los pacientes se encuentra, en el LCR, pleocitosis linfocítica y grados variables de hiperproteinorraquia, y en un 60% se detectan bandas oligoclonales. El estudio de resonancia magnética puede ser anormal en la mitad de los casos, y en el resto pueden observarse, en las secuencias potenciadas en T<sub>2</sub> y FLAIR, áreas de hiperseñal en los hipocampos, corteza insular, ganglios basales y cerebelo. En nuestro caso, las numerosas lesiones detectadas podrían ser, al menos parcialmente, secuelas del primer episodio, en el que el paciente sufrió parada cardíaca. El electroencefalograma es anormal en muchos pacientes y muestra lentificación más o menos difusa y actividad epileptiforme. Es recomendable realizar un cribado de neoplasia oculta en todos los casos; en las mujeres jóvenes debe repetirse la investigación, si resultó negativa, a los dos años.

En la primera fase de tratamiento se emplean corticoides más plasmátesis o inmunoglobulinas intravenosas. En los casos no secundarios a neoplasia puede ser necesario administrar rituximab y ciclofosfamida. La mortalidad en las grandes series alcanza el 25% de los casos.

Un tercio de los pacientes con encefalitis por anticuerpos antirreceptor de NMDA no paraneoplásica experimenta recaídas, la mayoría entre los tres meses y los seis años [9]. Nuestro caso, con una recidiva 25 años después del primer episodio, sería el de más largo intervalo documentado hasta la fecha, aunque, claro está, no disponemos del estudio serológico del primer episodio.

## Bibliografía

- 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.
- 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: 1091-8.
- Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 2009; 66: 11-8.
- Dalmau J, Lancaster E, Martínez-Hernández E, Rosenfield MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 63-74.
- Greiner H, Leach JL, Lee KH, Krueger DA. Anti-NMDA receptor encephalitis presenting with imaging findings and clinical features mimicking Rasmussen syndrome. *Seizure* 2011; 20: 266-70.
- Seiberg G. In search of lost time from 'demonic possession' to anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol* 2010; 67: 141-2.
- Uruha A, Kitazawa Y, Masatoshi K, Tanaka K, Koide R. Anti-NMDAR encephalitis in small-cell lung cancer: a case report. *Clin Neurol Neurosurg* 2011; 114: 260-1.
- Tojo K, Nitta K, Ishii W, Sekijima Y, Morita H, Takahashi Y, et al. A young man with anti-NMDAR encephalitis following Guillain-Barré syndrome. *Case Rep Neurol* 2011; 3: 7-13.
- Irani SR, Bera K, Waters P, Zuliani L, Maxwell S, Zandi MS, et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorders of both sexes. *Brain* 2010; 133: 1655-67.

## Síndrome de Dravet y enfermedad mitocondrial, ¿patologías comórbidas?

Verónica Cantarín-Extremadura<sup>a</sup>, M. Luz Ruiz-Falcó Rojas<sup>a</sup>, Marta García-Fernández<sup>b</sup>, Anna Duat-Rodríguez<sup>a</sup>, Laura López-Marín<sup>a</sup>, M. Lourdes Calleja-Gero<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Sección de Neurología Pediátrica. <sup>b</sup>Servicio de Electrofisiología. Unidad de Videoelectroencefalografía. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid, España.

Correspondencia: Dra. Verónica Cantarín Extremadura. Sección de Neurología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Menéndez Pelayo, 65. E-28009 Madrid.

E-mail: verocantarin@hotmail.com

Aceptado tras revisión externa: 17.09.14.

Cómo citar este artículo: Cantarín-Extremadura V, Ruiz-Falcó Rojas ML, García-Fernández M, Duat-Rodríguez A, López-Marín L, Calleja-Gero ML. Síndrome de Dravet y enfermedad mitocondrial, ¿patologías comórbidas? *Rev Neurol* 2014; 59: 429-31.

© 2014 Revista de Neurología

De acuerdo con la clasificación de la Liga Internacional contra la Epilepsia, el síndrome de Dravet (SD) constituye un cuadro caracterizado por el desarrollo de crisis convulsivas con y sin fiebre, generalizadas y unilaterales, clónicas o tónico-clónicas, de inicio durante el primer año de vida de un niño, por otra parte, normal. Posteriormente se asocian mioclonías, ausencias atípicas y crisis parciales. Todas las crisis son refractarias al tratamiento antiepiléptico. Un retraso psicomotor es evidente desde el segundo año de vida, y constituye un déficit cognitivo permanente, así como diversos trastornos comportamentales. Este síndrome se asocia con mutaciones, principalmente, en los canales de sodio dependientes de voltaje (*SCN1A*).

Un espectro clínico similar se describe en pacientes con enfermedades mitocondriales, lo que