

Encefalitis antirreceptor de NMDA en una niña de 3 años sin patología tumoral asociada

Lucía Martín-Viota, Mario García-Conde, Carlos Solís-Reyes, M. Rosario Duque-Fernández, Santiago López-Mendoza

Introducción. La encefalitis por anticuerpos contra el receptor de NMDA (N-metil D-aspartato) es una enfermedad relativamente frecuente, aunque infradiagnosticada hasta hace unos años. Cursa de manera predecible y de forma parecida en adultos y en niños, aunque existen ciertas diferencias; su asociación con tumores es menor.

Caso clínico. Niña de 3 años que ingresó en nuestro hospital con un cuadro compatible con encefalitis aguda, por lo que se instauró tratamiento con aciclovir. Durante su ingreso alternó períodos de escasa respuesta a estímulos con períodos de agitación y progresó a mutismo completo, a lo que se sumaron problemas de sueño. Comenzó con crisis epilépticas, movimientos distónicos y alteraciones autonómicas. La resonancia magnética craneal mostró una leve atrofia cortical y el electroencefalograma un enlentecimiento generalizado del trazado de base. Las punciones lumbares fueron repetidamente normales desde el punto de vista citológico y bioquímico. Ante la tórpida evolución se inició tratamiento con metilprednisolona y posteriormente con inmunoglobulinas, sin mejoría. Tras confirmarse la positividad de los títulos de anticuerpos antirreceptor de NMDA en el líquido cefalorraquídeo y el suero, se administró ciclofosfamida, con mejoría progresiva de la sintomatología hasta su recuperación completa. Tras 10 meses de seguimiento sin tratamiento, no ha presentado recaídas y se ha descartado la presencia de tumores.

Conclusiones. Ante un cuadro de encefalitis, asociado a alteraciones del comportamiento y movimientos anormales, es importante sospechar esta enfermedad, ya que un diagnóstico temprano y la instauración del tratamiento adecuado podrían mejorar su pronóstico.

Palabras clave. Crisis epilépticas. Encefalitis. Inestabilidad autonómica. Receptor NMDA. Síndrome paraneoplásico. Síntomas psiquiátricos. Teratoma.

Introducción

La encefalitis por anticuerpos contra el receptor de NMDA (N-metil D-aspartato) tiene una prevalencia significativa en niños. Su presentación clínica es similar a la de los adultos y se desarrolla como un síndrome característico de evolución multifásica. En niños se manifiesta inicialmente con alteraciones del comportamiento y movimientos anormales, y son menos frecuentes en su evolución las alteraciones autonómicas y la hipoventilación, así como la incidencia de tumores, con respecto a los adultos.

Caso clínico

Niña de 3 años y 7 meses de edad que consulta por un cuadro de 24 horas de evolución de irritabilidad, vómitos y fiebre, alternando episodios de agitación con períodos de somnolencia. Niega sintomatología previa. Entre los antecedentes personales, está en seguimiento por logopedia por retraso en la adquisición del lenguaje y padeció una amebiasis a

los 2 años. Sin antecedentes familiares de interés. Padres jóvenes no consanguíneos procedentes de Colombia; no referían viajes recientes. La paciente ingresa inicialmente en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. En la exploración física destaca la gran agitación psicomotriz que alterna con períodos de somnolencia y la alteración del lenguaje con emisión de gruñidos. El líquido cefalorraquídeo (LCR) fue normal, la tomografía axial computarizada (TAC) craneal mostró ocupación de celdillas mastoideas y el electroencefalograma (EEG) evidenció un enlentecimiento generalizado del trazado de base con buena reactividad, compatible con encefalitis aguda, por lo que se inició tratamiento con aciclovir y cefotaxima. Durante su ingreso persiste la alteración del nivel de consciencia, alterna períodos de escasa respuesta a estímulos con períodos de agitación y progresa a mutismo completo; se añaden problemas de sueño con imposibilidad para el descanso nocturno. Aparecen a las 48 horas crisis de hipertensión generalizada a las que se suman, unos días más tarde, otras de lateralización de la cabeza hacia la derecha seguidas de movimientos

Unidad de Neuropediatría; Hospital Universitario de la Candelaria (L. Martín-Viota, C. Solís-Reyes, M.R. Duque-Fernández, S. López-Mendoza). Unidad de Neurocirugía Pediátrica; Servicio de Neurocirugía; Hospital Universitario de Canarias (M. García-Conde). Tenerife, España.

Correspondencia:

Dr. Mario García Conde.
Servicio de Neurocirugía.
Hospital Universitario de Canarias.
Ctra. Ofrá, s/n. La Cuesta.
E-38320 La Laguna (Tenerife).

E-mail:

mgconde_huc@yahoo.es

Aceptado tras revisión externa:
11.10.12.

Cómo citar este artículo:

Martín-Viota L, García-Conde M, Solís-Reyes C, Duque-Fernández MR, López-Mendoza S. Encefalitis antirreceptor de NMDA en una niña de 3 años sin patología tumoral asociada. Rev Neurol 2012; 55: 593-7.

© 2012 Revista de Neurología

Figura 1. Resonancia magnética, imagen potenciada en T₁, corte coronal. Leve atrofia cortical.



clónicos de extremidades. Hacia el décimo día de ingreso comienza con movimientos distónicos de extremidades superiores, otros de chupeteo con protrusión lingual y nistagmo horizontal intermitente. Persiste febril y con tensión arterial en límites altos de la normalidad. No precisó apoyo respiratorio en ningún momento, aunque fue necesaria nutrición enteral por sonda nasogástrica.

El hemograma, estudio bioquímico general, cobre, ceruloplasmina, plomo, aluminio, amonio, ácido láctico y pirúvico, carnitina, biotina, α -fetoproteína, homocisteína, transferrina deficiente en carbohidratos, aminoácidos y ácidos orgánicos fueron normales.

El estudio serológico (incluyendo virus de inmunodeficiencia humana, sífilis, rubéola, parotiditis, tripanosoma, sarampión, virus varicela-zóster, virus de Epstein-Barr, *Listeria*, *Borrelia*, *Salmonella*, *Brucella*, *Rickettsia*, *Chlamydia* y rotavirus) fue negativo. La reacción en cadena de la polimerasa del virus herpes simple tipo I fue negativo, así como el ASLO. Se realizó coprocultivo con estudio de protozoos que resultó negativo. El estudio de autoinmunidad resultó normal y las punciones lumbares fueron repetidamente normales desde el punto de vista citológico y bioquímico. Se detectaron títulos positivos por inmunofluorescencia indirecta de anticuerpos anti-NMDA en el suero y LCR, siendo en

este último inicialmente 1:8, y previos al alta, 1:40. Se demostró la síntesis intratecal de éstos con un índice de inmunoglobulina G en el LCR de 0,78.

En la resonancia magnética (RM) cerebral se objetivó una leve atrofia cortical con espectroscopia normal (Fig. 1). Se realizó una RM abdominopélvica que descartó tumores asociados.

Se realizó también un estudio de tomografía por emisión de positrones (PET)/TAC que mostró un hipometabolismo global cortical más marcado en la región frontal basal derecha y temporooccipital bilateral de predominio derecho. Asimismo, se informó de una captación del trazador normal en los ganglios basales izquierdos y asimetría de captación en el caudado, y se observó un menor consumo glucídico en el derecho (Fig. 2).

Desde el punto de vista neurológico, durante su ingreso recibió perfusión continua de midazolam y levomepromacina endovenosa para la agitación, así como tratamiento con melatonina para el trastorno del sueño. Al inicio de las crisis se pautó ácido valproico, al que se añadió carbamacepina, que finalmente se substituyó por levetiracetam. Ante la tórpid evolución y sospechándose un posible origen autoinmune, al decimocuarto día de ingreso se administran 30 mg/kg/día de metilprednisolona sin respuesta clínica y con empeoramiento del EEG, que muestra un importante enlentecimiento global de la actividad de fondo, que alterna con brotes de complejos bilaterales sin paroxismos específicos. Se administra entonces un ciclo de inmunoglobulinas sin mejoría y, tras el resultado positivo de anticuerpos anti-NMDA en el LCR, se decide administrar ciclofosfamida. Comienza a observarse entonces una mejoría progresiva pero lenta de la sintomatología, desaparecen los movimientos distónicos, ceden los episodios de agitación y la paciente no presenta nuevas crisis, de manera que se puede retirar parcialmente el tratamiento antiepiléptico. Al alta de la Unidad de Cuidados Intensivos, persisten los movimientos orofaciales y en ocasiones de extremidades, y sigue desconectada del medio, aunque alterna períodos de lucidez en los que reconoce a sus padres. En la planta de hospitalización comienza a hablar, a comer con ayuda y a deambular, y desaparece el trastorno del sueño. Al alta, tras 66 días del inicio de los síntomas y tras dos dosis de ciclofosfamida, deambula y come de forma autónoma, juega con otros niños y expresa frases de tres palabras, aunque ocasionalmente presenta distonías bucales y de extremidades superiores. En la RM cerebral realizada a los tres meses se observa una atrofia cortical con aumento del tamaño ventricular y de los espacios subaracnoideos de forma compensatoria (Fig. 3).

Discusión

La encefalitis por anticuerpos contra el receptor de NMDA fue descrita por primera vez en el año 2007 por Josep Dalmau, de la Universidad de Pensilvania (Filadelfia), quien publicó los primeros casos en mujeres jóvenes con teratomas ováricos e identificó el mecanismo patogénico responsable de la enfermedad [1].

Los receptores de NMDA del neuropilo del hipocampo son canales iónicos dependientes de ligando importantes en los procesos de transmisión sináptica y plasticidad neuronal. Constan de dos subunidades: NR1 (al cual se une la glicina) y NR2 (al cual se une el glutamato) [2]. Se ha demostrado que los anticuerpos responsables de esta enfermedad van dirigidos contra la subunidad NR1 del receptor NMDA. Una disminución en la actividad de estos receptores puede contribuir al desarrollo de psicosis y discinesias de modo similar a la esquizofrenia [3].

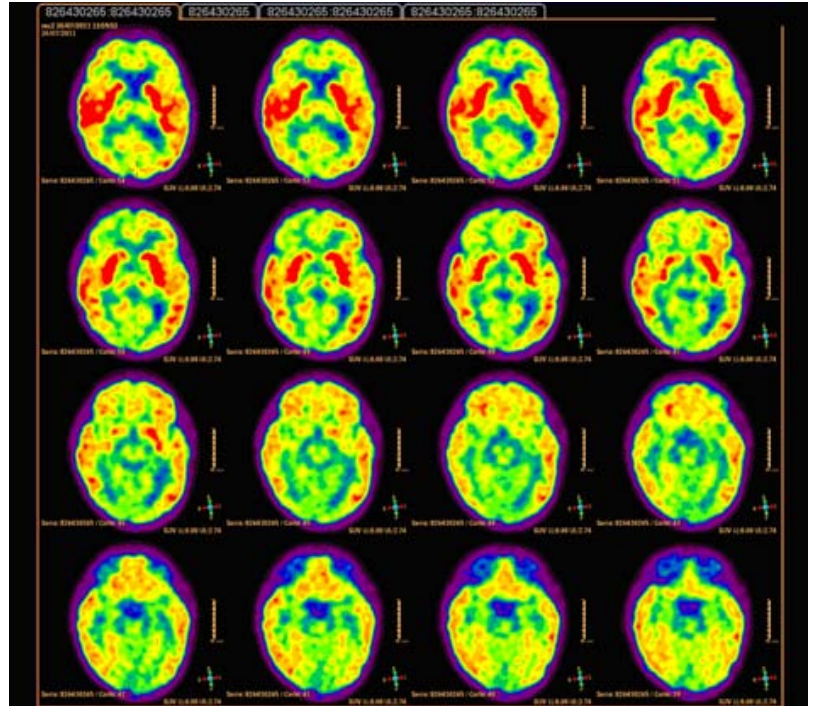
Se trata de una entidad no tan rara, sino probablemente infradiagnosticada, que está siendo reconocida más frecuentemente en niños en los últimos años [4,5].

En la mayoría de los aspectos el cuadro clínico es similar al de los adultos, aunque existen diferencias en cuanto a la frecuencia y manifestación de algunos síntomas. La distribución por sexos es parecida en los pacientes jóvenes.

La clínica neuropsiquiátrica es característica y predecible [6]. Comienza con una fase prodrómica, similar a una infección vírica con cefalea, náuseas, vómitos, diarrea o catarro de vías altas [7], seguida de la fase aguda con síntomas psicóticos, difícil de identificar en niños por manifestarse con rabietas, hiperactividad o irritabilidad y deterioro progresivo del lenguaje. Es frecuente entonces la aparición de crisis epilépticas y movimientos anormales. Posteriormente se da la fase hiperkinética, en la que se alterna catatonía y agitación, y destacan los movimientos anormales (en el 84% de los niños), con discinesias orolingüofaciales, coreoatetosis, distonía, rigidez y opistótonos. Aparecen también trastornos autonómicos como hipertensión, taquicardia e hipertermia; la hipoventilación y la presentación de arritmias graves son menos frecuentes en niños. Finalmente está la fase de recuperación, de meses a años, en la que los síntomas mejoran de forma progresiva y en sentido inverso al que se presentaron, con una recuperación completa en la mayoría de los casos o dejando ligeras secuelas (conductuales, verbales y sociales) [1].

Su diagnóstico diferencial es amplio. Es primordial descartar las encefalitis víricas, los cuadros psi-

Figura 2. Estudio de tomografía por emisión de positrones/tomografía axial computarizada de baja dosis para fusión a los 45 minutos de la administración de 58 MBq de ^{18}F -FDG (con glucemia de 154 mg/dL). Se obtienen imágenes de la cabeza y la posterior reconstrucción de los cortes en el eje axial, coronal y sagital. Muestra hipometabolismo global cortical que puede deberse a la medicación administrada, aunque llama la atención que es más marcada en la región cortical frontal basal derecha y temporooccipital bilateral de predominio derecho, que desconocemos si se debe a una falta de estímulo visual. También se objetiva captación del trazador normal en los ganglios basales izquierdos y asimetría de captación en el caudado. Se constata un menor consumo glucídico en el derecho.

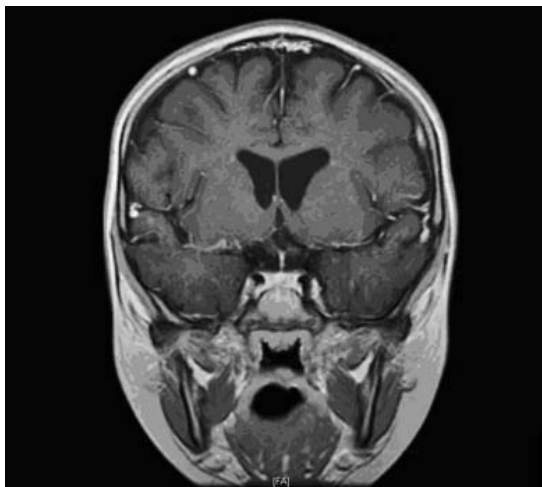


cóticos y el síndrome neuroléptico maligno según los casos [8].

El LCR inicialmente es anormal en el 87% de los niños, con pleocitosis linfocítica y proteínas normales o ligeramente aumentadas, en el 60% se detectan bandas oligoclonales. El EEG suele ser lento y desorganizado, a veces con crisis electroclínicas. La RM es normal hasta en el 60% de los casos, puede mostrar una mínima atrofia o hiperintensidades sutiles en T_2 o FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*) en el hipocampo o el cerebelo. La PET muestra relativo hipermetabolismo de los lóbulos frontales, temporales y parietales con relativo hipometabolismo de los occipitales [9,10].

La detección de anticuerpos contra la subunidad NR1 del receptor de NMDA en el LCR o el suero confirma el diagnóstico, y sus niveles en el LCR están directamente relacionados con la actividad de la enfermedad [11].

Figura 3. Resonancia magnética cerebral, imagen potenciada en T₁, corte coronal. Realizada tres meses después de la correspondiente en la figura 1. Atrofia cerebral con agrandamiento secundario del sistema ventricular y del espacio subaracnoideo.



Se debe descartar la presencia de un tumor asociado, especialmente teratoma ovárico, testicular o mediastínico. Aunque su frecuencia en niños es menor [12], es importante realizar un estrecho seguimiento, ya que su aparición se puede retrasar meses tras el inicio de los síntomas neuropsiquiátricos [10].

Debido a su origen autoinmune, el tratamiento indicado es inmunosupresor, mediante corticoides, inmunoglobulinas y plasmaféresis, con respuestas rápidas tras esta última [13]. La instauración del tratamiento de forma precoz y la extirpación del tumor en caso de existir conllevan un mejor pronóstico en niños [14,15]. Hasta la mitad de los pacientes sin tumor asociado no responde al tratamiento de primera línea, por lo que es necesario el uso de rituximab [16] o ciclofosfamida, con buena respuesta en general.

Nuestra paciente es uno de los casos con una afectación a una edad más temprana de los publicados hasta ahora en la bibliografía. Su diagnóstico se confirmó aproximadamente a los 30 días del inicio del cuadro, pero dada la alta sospecha recibió tratamiento inmunosupresor desde el decimocuarto día de ingreso, siendo necesario emplear ciclofosfamida como tratamiento de segunda línea, con evolu-

ción favorable hasta la fecha. Continúa en vigilancia para descartar la aparición de tumores.

Bibliografía

1. 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.
2. Waxman EA, Lynch DR. N-methyl-D-aspartate receptor subtypes: multiple roles in excitotoxicity and neurological disease. *Neuroscientist* 2005; 11: 37-49.
3. 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.
4. Florance-Ryan, N, Dalmau J. Update on anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22: 739-44.
5. Herrero-Velázquez S, Guerrero-Peral AL, Gámez-Leyva G, Fernández-Buey MN, Conde A, Rodríguez M, et al. Encefalitis por anticuerpos contra el receptor de NMDA. Descripción de una paciente sin tumor asociado y revisión de la bibliografía. *Rev Neurol* 2010; 50: 661-6.
6. Odriozola-Grijalba M, Galé-Ansó I, López-Pisón J, Monge-Galindo L, García-Íñiguez JP, Madurga-Revilla P, et al. Encefalitis antirreceptor de NMDA en un niño de cuatro años. *Rev Neurol* 2011; 53: 58-60.
7. Gable MS, Gavali S, Radner A, Tilley DH, Lee B, Dynner L, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: report of ten cases and comparison with viral encephalitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28: 1421-9.
8. González-Valcárcel J, Rosenfeld MR, Dalmau J. Diagnóstico diferencial en la encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA. *Neurología* 2010; 25: 409-13.
9. Mohr BC, Minoshima S. F-18 fluorodeoxyglucose PET/CT findings in a case of anti-NMDA receptor encephalitis. *Clin Nucl Med* 2010; 35: 461-3.
10. Llorens V, Gabilondo I, Gómez-Esteban JC, Agundez M, Mendibe M, Bergara JC, et al. Abnormal multifocal cerebral blood flow on Tc-99m HMPAO SPECT in a patient with anti-NMDA-receptor encephalitis. *J Neurol* 2010; 257: 1568-9.
11. Frechette ES, Zhou L, Galetta SL, Chen L, Dalmau J. Prolonged follow-up and CSF antibody titers in a patient with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 2011; 76 (Suppl 2): S64-6.
12. 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.
13. Núñez-Enamorado N, Camacho-Salas A, Belda-Hofheinz S, Cordero-Castro C, Simón-De las Heras R, Sáiz-Díaz R, et al. Respuesta clínica rápida y espectacular a plasmaféresis en un caso pediátrico de encefalitis anti-NMDA. *Rev Neurol* 2012; 54: 420-4.
14. 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.
15. Reyes-Botero G, Uribe CS, Hernández-Ortiz OE, Ciro J, Guerra A, Dalmau-Obrador J. Encefalitis paraneoplásica por anticuerpos contra el receptor de NMDA. Remisión completa después de la resección de un teratoma ovárico. *Rev Neurol* 2011; 52: 536-40.
16. Wong-Kissel LC, Ji T, Renaud DL, Kotagal S, Patterson MC, Dalmau J, et al. Response to immunotherapy in a 20-month-old boy with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 2011; 74: 1550-1.

Anti-NMDA receptor encephalitis in a 3-year-old girl with no associated pathology involving a tumour

Introduction. Encephalitis due to NMDA receptors antibodies is a relatively common condition but it was under diagnosed until recently. It courses predictably and similarly in adults and children, although there are some differences, still less its association with tumours.

Case report. A 3 years-old girl who was admitted to our hospital with symptoms compatible with acute encephalitis, so we started treatment with acyclovir. During admission she was alternating periods of poor response to stimuli with periods of agitation, and progressed to complete silence, adding sleep problems. She suffered epileptic seizures, dystonic movements and autonomic disturbances. Cranial MRI showed mild cortical atrophy and EEG generalized slowing of base tracing. Repeated samples of cerebral spinal fluid were normal from cytological and biochemical point of view. In view of the torpid evolution she began methylprednisolone therapy and later immunoglobulins with no improvement. Upon confirmation of the positivity for NMDA receptors antibodies in cerebral spinal fluid and serum, cyclophosphamide was administered, with gradual improvement of symptoms until full recovery. After ten months of follow-up without treatment she has not presented relapses and has ruled out the presence of tumours.

Conclusions. It is important to recognize encephalitis with behavioural changes and abnormal movements, because early diagnosis and the beginning of appropriate therapy could improve the prognosis.

Key words. Autonomic instability. Encephalitis. Epileptic seizures. NMDA receptor. Paraneoplastic syndrome. Psychiatric symptoms. Teratoma.