

# Encefalitis asociada a anticuerpos antirreceptor de NMDA: descripción de dos casos en población infantojuvenil

Natalia Casanova-Gracia, Cristina Banzo-Arguis, Pedro Sanz-Asín, Maite Zapata-Usabel, Nuria Jordana-Vilanova, M. Teresa Cortina-Lacambra

**Introducción.** El diagnóstico clínico de encefalitis por anticuerpos antirreceptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) del glutamato (encefalitis anti-NMDA) es complejo debido a que al inicio suele predominar la clínica psiquiátrica. Esto puede conllevar un retraso en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la enfermedad.

**Casos clínicos.** Presentamos dos casos clínicos atendidos por la Sección de Psiquiatría Infanto-Juvenil de nuestro hospital, en colaboración con los servicios de Pediatría y Neurología. Caso 1: varón de 4 años remitido por alteración de conducta y regresión de habilidades previamente adquiridas. Caso 2: mujer de 13 años ingresada por alteración de la conducta en un contexto de posible primer episodio psicótico. En ambos casos se hacen las pruebas complementarias oportunas, incluyendo punción lumbar y anticuerpos anti-NMDA, que son positivos. Una vez realizado el diagnóstico de encefalitis anti-NMDA, se inicia el tratamiento: en el primer caso, con perfusión intravenosa de corticoides e inmunoglobulinas y, en el segundo, es necesario asociar rituximab. La evolución de ambos fue hacia la mejoría clínica.

**Conclusiones.** Se observa un aumento del diagnóstico de encefalitis anti-NMDA en población infantojuvenil en los dos últimos años. Se trata de un cuadro neuropsiquiátrico y autoinmune, que puede corresponder a un síndrome paraneoplásico. Se recomienda seguimiento y la realización de una ecografía transvaginal y tomografía computarizada toracoabdominal durante al menos dos años tras el diagnóstico. Es importante realizar un diagnóstico y tratamiento precoces, por lo que resulta necesario un abordaje multi e interdisciplinar.

**Palabras clave.** Anticuerpos antineuronales. Encefalitis anti-NMDA. Síndromes neuropsiquiátricos en la infancia. Síndromes paraneoplásicos.

## Introducción

La encefalitis generalmente se describe de forma breve en los tratados de neuropsiquiatría y psiquiatría, a pesar de que con frecuencia presenta una clínica caracterizada por alteración del estado mental. Por ello, resulta importante considerarla dentro del diagnóstico diferencial de pacientes con sintomatología psiquiátrica, especialmente si ésta es de inicio agudo.

En 1960 Brierley et al [1] describieron en un artículo tres casos similares de encefalitis que afectan al área límbica, y en 1968 Corsellis et al [2] utilizaron por primera vez el término 'encefalitis límbica', al presentar otros tres pacientes. Se relacionaban con diferentes tipos de cáncer, de modo que se consideraba un síndrome paraneoplásico. En las décadas de los ochenta y noventa comenzaron a reconocerse los mecanismos fisiopatológicos de estas entidades, y se sugirió que probablemente estaban infradiagnosticadas [3]. En 2007 Dalmau et al [4,5] descubrieron un tipo de encefalitis relacionada con anticuerpos antirreceptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), la encefalitis anti-NMDA.

La evolución del cuadro comienza con clínica prodromática, que con frecuencia pasa desapercibida, consistente en cefalea, febrícula y afectación leve gástrica o respiratoria. Posteriormente, de manera súbita, predomina la clínica psiquiátrica, que habitualmente es intensa y precede a los signos neurológicos, por lo que la primera asistencia suele ser por parte de psiquiatría. Las pruebas son poco específicas y, dada la presentación clínica inicial, se puede dificultar y retrasar el diagnóstico definitivo. Este dato resulta relevante, ya que, a pesar de la gravedad clínica, es potencialmente reversible.

En este artículo exponemos la dificultad en el diagnóstico diferencial de síndromes neuropsiquiátricos, con la presentación de dos casos de encefalitis anti-NMDA.

## Casos clínicos

### Caso 1

Niño de 4 años remitido por alteración del comportamiento de dos semanas de evolución. Desarrollo

Servicio de Psiquiatría.  
Hospital Clínico Universitario  
Lozano Blesa. Zaragoza, España.

#### Correspondencia:

Dra. Natalia Casanova-Gracia.  
Paseo de Sagasta, 13, 4.º B.  
E-50008 Zaragoza.

#### Fax:

+34 976 765 788.

#### E-mail:

natcasanova185@hotmail.com

#### Agradecimientos:

Dra. Sonia Santos, Dra. África Jiménez, Dr. Pedro Ruiz y Dr. Mariano Velilla, del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

#### Aceptado tras revisión externa:

21.12.11.

#### Cómo citar este artículo:

Casanova-Gracia N, Banzo-Arguis C, Sanz-Asín P, Zapata-Usabel M, Jordana-Vilanova N, Cortina-Lacambra MT. Encefalitis asociada a anticuerpos antirreceptor de NMDA: descripción de dos casos en población infantojuvenil. Rev Neurol 2012; 54: 475-8.

© 2012 Revista de Neurología

psicológico previo normal. Antecedentes médicos personales de bronquitis de repetición y episodio de faringoamigdalitis aguda en los días previos.

La historia actual se circunscribe a las dos últimas semanas. Coincidiendo con la ausencia de su madre por un motivo laboral, el niño comienza a mostrar alteraciones conductuales de corte regresivo, expresando su malestar y enfado hacia la madre, alternando episodios de agresividad con otros de tristeza e inhibición. La clínica empeora progresivamente a pesar del regreso de la madre, por lo que el niño ingresa para su estudio.

En el examen inicial se objetivan erosiones por rascado, heridas por mordedura y hematomas debidos a autolesiones. Asimismo, aparece bruxismo, chupeteo, distonías y movimientos de tipo coreico, con rigidez en las extremidades y fluctuaciones del nivel de conciencia con desconexión con el medio. Junto con ello, se observa una ausencia prácticamente total del lenguaje, pérdida del control de esfínteres y dificultad para la ingesta de líquidos, hasta llegar a perder la capacidad de deglución. Se objetiva febrícula ocasional, incremento del cociente CD4/CD8 y electroencefalograma (EEG) moderadamente lento, sin signos claros de focalidad. En la punción lumbar se observa una pleocitosis linfocitaria. En un posterior estudio de anticuerpos anti-NMDA, por sospecha de encefalitis letárgica autoinmune, éstos resultan positivos, por lo que, finalmente, se diagnostica encefalitis anti-NMDA. El resto de pruebas realizadas –resonancia magnética (RM), función tiroidea, ecografías abdominal, tiroidea y testicular– son normales.

Ante la gravedad de la clínica, con disminución progresiva del nivel de conciencia, se traslada al paciente a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica y se inicia el tratamiento con metilprednisolona intravenosa y perfusión intravenosa de inmunoglobulinas.

Mejoró la evolución y se objetivó la recuperación completa de su estado premórbido en el seguimiento ambulatorio por parte de Neuropediatria. En la actualidad, más de un año después del diagnóstico, el paciente permanece estable y no se ha encontrado patología tumoral asociada hasta el momento.

## Caso 2

Mujer de 13 años que acude a Urgencias por angustia y alteración conductual. Se sospecha un primer episodio psicótico y se deriva a Psiquiatría para su ingreso.

En su historia de desarrollo se documenta parto por cesárea y desarrollo psicomotor precoz. Ante-

cedentes de asma y, a los 11 años, tras nacer su hermana, cambio conductual con repercusión en la dinámica familiar, que mejoró tras seis meses de tratamiento psicológico.

La historia actual comienza tres semanas antes de la visita a urgencias, en las que la paciente presenta de forma progresiva alteración del comportamiento con irritabilidad intensa, conductas extrañas sin finalidad e insomnio mixto. En el momento del examen mental está consciente y orientada, con una actitud suspicaz, perpleja, hipomimia facial, conducta regresiva y desorganizada, estereotipias motoras y verbales. Presenta bradipsiquia y discurso desorganizado con bloqueos del pensamiento. Angustia intensa y embotamiento afectivo. Verbaliza ideación sobrevalorada/deliroides, depresiva, somática y autorreferencial, no estructurada ni sistematizada. Fenómenos de despersonalización y desrealización. Juicio de realidad alterado. No se aprecia focalidad neurológica.

En el estudio inicial sólo se objetiva megacisterma magna en la tomografía computarizada (TC) cerebral; el resto de pruebas (analíticas, tóxicos, serologías y EEG) son normales. Se pauta tratamiento con antipsicóticos (risperidona y posteriormente olanzapina), ante los que la paciente presenta reacciones extrapiramidales y escasa respuesta. En la evolución, se da una disminución del nivel de conciencia, fiebre y movimientos tónicoclónicos sugestivos de trastorno mental orgánico, por lo que se la traslada al Servicio de Pediatría para filiar la etiología. La clínica empeora, pues muestra síndrome confusional agudo con agitación psicomotriz, habla escandida e incoherente, tics oculares, trismo, chupeteo, alteración de la coordinación motora, pérdida del control de esfínteres, cianosis y taquicardia. Se inicia un tratamiento empírico con corticoides y cefotaxima. En la RM cerebral se aprecia una leve dilatación de la cisterna magna con probable comunicación con el IV ventrículo y una leve atrofia vermiana inferior, con asimetría ventricular lateral sin causa aparente. En la punción lumbar se evidencia una ligera pleocitosis linfocitaria y una reacción en cadena de la polimerasa positiva (PCR) al virus herpes tipo 6, por lo que se pauta tratamiento con ganciclovir. A pesar de ello, la paciente entra en un estado comatoso; en el EEG se objetiva un trazado lento generalizado. *A posteriori*, en la inmunorreactividad-líquido cefalorraquídeo (LCR) se detectan anticuerpos anti-NMDA positivos. A la paciente se le diagnostica una encefalitis anti-NMDA y se inicia el tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas. En la evolución, recupera el nivel de conciencia y la marcha, con abasia inicial. Persiste la inquietud

psicomotriz, alteración de funciones superiores y estereotipias, y su actitud es regresiva, con una importante labilidad emocional y crisis de angustia. Se completa el estudio con ecografía y TC abdominal. Se observa que la paciente tiene los ovarios levemente aumentados de tamaño e hipodensos. La RM torácica es normal y en la RM pélvica se aprecia una nodulación quística en el ovario derecho, que tras la ooforectomía se comprueba que se trata de un quiste folicular. La PCR-LCR positiva para virus herpes tipo 6 se considera un falso positivo.

Debido a la evolución tórpida, se repite la tanda de inmunoglobulinas y corticoides y se inicia el tratamiento con rituximab. En la punción lumbar de control los títulos de anticuerpos disminuyen. La mejoría clínica es parcial, ya que persiste una alteración en las funciones ejecutivas y el trastorno del habla, lo que requiere rehabilitación neurocognitiva ambulatoria, con una evolución favorable al año de seguimiento.

## Discusión

La encefalitis asociada a anticuerpos contra los receptores NMDA (anti-NMDA) en población infantil es una entidad clínica documentada de forma creciente en los últimos dos años [5-8], incluso en edades tempranas (2-3 años) [5,7,9]. Previamente se planteaba este cuadro como una forma paraneoplásica exclusivamente, si bien hasta en un 63% de los casos no se documenta el tumor [10]. Hay estudios [5] que refieren que, de los casos con encefalitis anti-NMDA, en edad pediátrica sólo se asocian a tumor el 40%, en adolescentes el 25% y en prepúberes el porcentaje es aún menor [10]. En otros estudios se documenta asociación hasta en el 59%, en mujeres de 18 años o menos en el 31% y en niños de 14 años o menos en el 9% [11-14]. En la cohorte pediátrica, el 30% de los tumores son teratomas ováricos [15,16]; también hay neuroblastomas, carcinomas microcíticos de pulmón y teratomas testiculares, entre otros [10,12,13]. Hace falta un seguimiento longitudinal de los pacientes con encefalitis anti-NMDA debido a que la menor tasa de detección del tumor pudiera estar relacionada con dificultades de diagnóstico según la edad, y a que muchos casos se han detectado recientemente y la aparición tumoral puede ser posterior. Se recomienda ecografía transvaginal y TC toracoabdominal al menos durante los dos años siguientes al diagnóstico clínico [8]; este período podría ser mayor, ya que en una cohorte pediátrica en Japón se describe detección tumoral hasta 4-7 años tras el diagnóstico de encefalitis [17].

Los anticuerpos anti-NMDA causan una disminución reversible de receptores de glutamato tipo NMDA, que son ligandos de canales con mayor significación. La etiopatogenia del trastorno es desconocida, pero parece estar mediada por una predisposición a la autoinmunidad en un contexto tumoral o tras el aumento de la actividad por una infección viral (coincide con el período prodrómico en el 48% casos) [5,7,10,18].

Se documentan diferencias clínicas entre adultos y niños [7]; los adultos tienen presentación psiquiátrica en el 85% de los casos, mientras que en población infantil la clínica neurológica suele aparecer primero y síntomas como irritabilidad en niños o alteraciones de conducta en adolescentes a menudo pasan desapercibidos [5]. En los niños son frecuentes trastornos del movimiento, lenguaje, sueño y presencia de convulsiones. La inestabilidad autonómica es menos frecuente y grave que en adultos [5,7,10].

No aparecen signos específicos en la RM ni en el LCR [10-13]. El diagnóstico requiere en todos los casos la existencia de anticuerpos circulantes [8,9,11,13,14].

En el 97% de los casos el tratamiento ensayado es con corticoides, inmunoglobulinas intravenosas o plasmaféresis; también se usan rituximab y ciclofosfamida. Seis semanas es la media de tiempo para la mejoría clínica [12,17,19,20]. Existen series de casos en los que ha sido efectiva la terapia electroconvulsiva [21].

Más del 75% de los pacientes tiene una recuperación sustancial [22] que se produce en el orden inverso de aparición de los síntomas y se asocia con una disminución de los títulos de anticuerpos [13,18]. La recaída se produce en el 25% de los casos, sobre todo si no se extirpó el tumor o se hizo tarde [5,9,19,23].

En conclusión, la encefalitis anti-NMDA es un síndrome neuropsiquiátrico, autoinmune, en el que es importante realizar un diagnóstico y tratamiento precoces, y para ello es necesario un abordaje multi e interdisciplinar, incluyendo psiquiatría, neurología, inmunología, radiología, oncología, medicina general y cirugía [24-26].

## Bibliografía

1. Brierley JB, Corsellis JAN, Hierons R, Nevin S. Subacute encephalitis of later adult life. Mainly affecting the limbic areas. *Brain* 1960; 83: 357-68.
2. Corsellis JAN, Goldberg GJ, Norton AR. 'Limbic encephalitis' and its association with carcinoma. *Brain* 1968; 91: 481-96.
3. Graus F, Saiz A. Limbic encephalitis: a probably unrecognized syndrome. *Neurologia* 2005; 20: 24-30.
4. 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.
5. 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: 11-18.
  6. Schimmel M, Blen CG, Vincent A, Schenk W, Penzien J. Successful treatment of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis presenting with catatonia. *Arch Dis Child* 2009; 94: 314-6.
  7. Biancheri R, Pessagno A, Baglietto MG, Irani SR, Rossi A, Giribaldi G, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate-receptor encephalitis in a four-year-old girl. *J Pediatr* 2010; 156: 332-4.
  8. Tardieu M. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a new entity? *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: 407-12.
  9. Wandinger KP, Saschenbrecker S, Stoecker W, Dalmau J. Anti-NMDA-receptor encephalitis: a severe, multistage, treatable disorder presenting with psychosis. *J Neuroimmunol* 2011; 231: 86-91.
  10. 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.
  11. Chan S, Wong V, Fung C, Dale R, Vincent A. Anti-NMDA receptor encephalitis with atypical brain changes on MRI. *Pediatr Neurol* 2010; 43: 274-8.
  12. Breese E, Dalmau J, Lennon V, Apiwatanakul M, Sokol D. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: early treatment is beneficial. *Pediatr Neurol* 2010; 42: 213-4.
  13. 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.
  14. Dale RC, Church AJ, Surtees R, Lees AJ, Adcock J, Harding B, et al. Encephalitis lethargica syndrome: 20 new cases and evidence of basal ganglia autoimmunity. *Brain* 2004; 127: 21-33.
  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. Gómez-Esteban JC, Agundez M, Ciordia R, Zarranz JJ, Llorens V. Teratoma en un caso de encefalitis por anticuerpos contra el receptor de NMDA. *Rev Neurol* 2011; 53: 574.
  17. Sakuma H, Sugai K, Sasaki M. Acute nonparaneoplastic limbic encephalitis in childhood: a case series in Japan. *Pediatr Neurol* 2010; 43: 167-72.
  18. 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.
  19. Haberlandt E, Bast T, Ebner A, Holthausen H, Kluger G, Kravljanc R, et al. Limbic encephalitis in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2011; 96: 186-91.
  20. McCoy B, Akiyama T, Widjaja E, Go C. Autoimmune limbic encephalitis as an emerging pediatric condition: case report and review of the literature. *J Child Neurol* 2011; 26: 218-22.
  21. Lee A, Glick DB, Dinwiddie SH. Electroconvulsive therapy in a pediatric patient with malignant catatonia and paraneoplastic limbic encephalitis. *J ECT* 2006; 22: 267-70.
  22. González-Soltero ME, Gámez-Leyva G, Gavilán-Iglesias T, Portilla-Cuenca JC, Casado-Naranjo I. Nuevo caso de encefalitis antirreceptor de NMDA sin tumor asociado. *Rev Neurol* 2011; 52: 250.
  23. Wells EM, Dalmau J. Paraneoplastic neurologic disorders in children. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011; 11: 187-94.
  24. Revilla FJ, McMasters MD, Kobet CA, Espay AJ. Encefalitis asociada a anticuerpos contra receptores NMDA: reconocimiento de un nuevo síndrome neuropsiquiátrico. *Rev Neuropsiquiatr* 2010; 73: 20-5.
  25. Odriozola-Grijalva 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.
  26. Herrero-Velázquez S, Guerrero-Peral AL, Gámez-Leyva G, Fernández-Buey MN, Conde A, Rodríguez M, et al. Encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA. Descripción de una paciente sin tumor asociado y revisión de la bibliografía. *Rev Neurol* 2010; 50: 661-6.

## Encephalitis associated to anti-NMDA receptor antibodies: a description of two cases in the child/youth population

**Introduction.** The clinical diagnosis of encephalitis due to anti-glutamate receptor N-methyl D-aspartate (NMDA) antibodies (anti-NMDA encephalitis) is made more complex by the fact that psychiatric clinical features are usually predominant in the early stages. This can lead to a delay in the diagnosis, treatment and prognosis of the disease.

**Case reports.** We report on two clinical cases attended by the Child/Youth Psychiatry Section of our hospital, in collaboration with the Paediatric and Neurology services. Case 1: a 4-year-old male who was referred owing to behavioural alterations and the regression of previously acquired skills. Case 2: a 13-year-old female who was admitted due to a behavioural disorder within the context of a possible initial psychotic episode. In both cases appropriate complementary tests were performed, including lumbar puncture and anti-NMDA antibodies, which were positive. Once the diagnosis of anti-NMDA encephalitis had been reached, treatment was started: in the first case, with intravenous perfusion of corticoids and immunoglobulins, while in the second rituximab had to be associated. Both patients progressed towards clinical improvement.

**Conclusions.** Over the last two years there has been an increase in the number of cases of anti-NMDA encephalitis diagnosed in the child/youth population. It is a neuropsychiatric, autoimmune condition, which can correspond to a paraneoplastic syndrome. Follow-up and transvaginal ultrasonography as well as thoracoabdominal computerised axial tomography scans are recommended for at least two years after diagnosis. Early diagnosis and treatment are important, which means that a multi- and interdisciplinary approach is required.

**Key words.** Antineuronal antibodies. Anti-NMDA encephalitis. Neuropsychiatric syndromes in childhood. Paraneoplastic syndromes.