



Conferencia clinicopatológica

Mujer de 40 años con cefalea y diplopía

A 40-year-old woman with headache and diplopia

Josep Dalmau^{a,*}, Joan Berenguer^b y Albert Saiz^c

^aInstitució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Servicio de Neurología, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^bServicio de Radiodiagnóstico, Centro de Diagnóstico por la Imagen, Hospital Clínic, Barcelona, España

^cConsultor Senior, Servei de Neurologia, Hospital Clínic, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

On-line el 9 de septiembre de 2013

Editor de la Conferencia clinicopatológica: Gerard Espinosa.

Conferencia celebrada en el Hospital Clínic de Barcelona el 19 de diciembre de 2012.

La paciente no presentaba alergias medicamentosas conocidas, hábitos tóxicos ni antecedentes patológicos de interés. Vivía en un área urbana y trabajaba como administrativa.

Dos semanas antes del proceso actual la paciente ingresó en el Hospital Clínic por cuadro de 4 días de evolución de cefalea que interfería con el sueño, acompañada de náuseas y vómitos y sensación distérmica no termométrada. Los únicos datos positivos de la exploración física fueron una rigidez de nuca con signos de Kernig y Brudzinski positivos y una temperatura axilar de 37,7 °C.

En los análisis de sangre destacaba una proteína C reactiva de 0,2 mg/dl, hematíes $5,5 \times 10^{12}/l$, hemoglobina 14,9 g/dl, hematocrito 0,46 l/l, leucocitos $8,1 \times 10^9/l$ (77% neutrófilos segmentados, 3% eosinófilos, 13% linfocitos, 7% monocitos), plaquetas $324 \times 10^9/l$, índice de protrombina 98%, tiempo de cefalina 27 s, glucosa 86 mg/dl (5,2 mmol/l), creatinina 0,9 mg/dl (78,5 μmol/l), sodio 137 mmol/l y potasio 3,6 mmol/l.

Se realizó una tomografía computarizada (TC) cerebral que mostró unas cisternas de la base y peritronculares libres, con estructuras de la línea media centradas. El tamaño, morfología y situación del sistema ventricular estaban conservados. No se observaron signos de isquemia aguda, sangrado agudo intraaxial o extraaxial, alteraciones densitométricas o morfológicas en las estructuras intracraneales, supratentoriales e infratentoriales.

Una punción lumbar puso de manifiesto un líquido cefalorraquídeo (LCR) con una glucosa de 55 mg/dl, proteínas 110 mg/dl, adenosín deaminasa (ADA) 4,8 UI/l, células nucleadas 30/mm³ (linfocitos 90%, macrófagos 10%) y hemátíes 50/mm³.

Todos los estudios microbiológicos fueron negativos e incluyeron 2 hemocultivos, un cultivo de LCR y la detección molecular y

de antígenos virales mediante *polymerase chain reaction* (PCR, «reacción en cadena de la polimerasa») en LCR de virus herpes simple (VHS) tipos 1, 2 y 6, varicela zóster (VZV), citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (VEB) y enterovirus. La serología para virus de la inmunodeficiencia humana 1/2, lúes, *Borrelia* y *Cryptococcus* fueron negativas.

De forma empírica se había iniciado tratamiento antibiótico con ceftriaxona, ampicilina y aciclovir, que ante el resultado negativo de los exámenes microbiológicos se suspendió. Con tratamiento analgésico, la cefalea mejoró, la febrícula desapareció y dada la buena evolución clínica de la paciente se decidió el alta hospitalaria.

Una semana más tarde acudió de nuevo a Urgencias tras presentar, mientras deambulaba por la calle, diplopía. Esta era intermitente y se acompañaba de cefalea, sin otros síntomas. La temperatura axilar era de 37,2 °C y la paciente estaba consciente y orientada. A nivel neurológico el lenguaje estaba conservado y la mirada centrada. La campimetría por confrontación no mostró alteraciones. Las pupilas fueron isocóricas, con reactividad normal. La exploración de los pares craneales fue normal y se apreció un nistagmo horizontal rotatorio agotable a la mirada extrema bilateral. El balance muscular estaba conservado y no se detectaron alteraciones en la sensibilidad táctil, vibratoria ni termoalgésica. No presentaba dismetrías, pero sí un temblor irregular generalizado en reposo, postural, y al final del movimiento, de predominio en extremidades superiores (más acusado en las extremidades derechas), que disminuía de frecuencia con las maniobras de distracción. No se apreciaron mioclonías, rigidez ni bradicinesia. El reflejo cutáneo plantar era flexor de forma bilateral, y los reflejos osteotendinosos fueron vivos y simétricos, con aumento del área reflexógena rotuliana. La marcha estaba conservada, sin aumento de la base de sustentación. Finalmente existía una discreta rigidez nuchal, sin presencia de los signos de Kernig ni Brudzinski. Un fondo de ojo no mostró edema de papila ni hemorragias.

En los análisis de sangre destacaba: VSG 7 mm/h, proteína C reactiva 0,01 mg/dl, hemátíes $4,5 \times 10^{12}/l$, hemoglobina 13,7 g/l,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Josep.Dalmau@uphs.upenn.edu (J. Dalmau).

hematocrito 0,43 l/l, VCM 94 fl, HCM 30 pg, leucocitos $8,8 \times 10^9/l$ (66% neutrófilos segmentados, 2% eosinófilos, 22% linfocitos, 10% monocitos), plaquetas $437 \times 10^9/l$, índice de protrombina 76%, tiempo de cefalina 26 s, glucosa 75 mg/dl (5,8 mmol/l), creatinina 0,8 mg/dl (70 $\mu\text{mol/l}$), sodio 140 mmol/l, potasio 4,4 mmol/l, calcio 8,5 mg/dl (2 mmol/l), fósforo 3,8 mg/dl (2,4 mmol/l), colesterol total 118 mg/dl (1,3 mmol/l), triglicéridos 68 mg/dl (0,7 mmol/l), aspartato aminotransferasa 22 U/l, alanino aminotransferasa 24 U/l, lactato deshidrogenasa 223 U/l (valores normales: 250-450), gammaglutamiltranspeptidasa 20 U/l, bilirrubina total 0,8 mg/dl (14 $\mu\text{mol/l}$), fosfatasa alcalina 84 U/l, creatinina 29 U/l, proteínas totales 54 g/l, albúmina 35 g/l. El proteinograma fue normal, al igual que el perfil básico y el sedimento de orina. La determinación de tirotropina (TSH) y tiroxina (T4) fue normal. El análisis inmunológico mostró unos anticuerpos antinucleares (ANA) a título de 453 URF.

Una TC craneal no mostró alteraciones ni signos de hemorragia axial o extraaxial. Una punción lumbar puso de manifiesto un LCR con una presión de apertura de 27 cmH₂O, con glucosa de 52 mg/dl, proteínas 104 mg/dl, adenosín deaminasa (ADA) 5,7 UI/l, células nucleadas 50/mm³ (linfocitos 91%, neutrófilos 7%) y hematíes 10/mm³.

Se inició tratamiento antibiótico empírico con piperacilina-tazobactam a dosis de 4 g/8 h y aciclovir intravenoso (iv). A las pocas horas del ingreso la paciente presentó episodios de desorientación, bradipsiquia, respuesta a órdenes sencillas con monosílabos, que alternaba con respuestas correctas, aunque sonreía sin motivo. El *Mini-Mental State-Examination* (mMSE, Mini-Examen del Estado Mental) dio una puntuación de 20/30 (fallos en orientación, fijación y memoria). En las siguientes 24 h presentó episodios de «coma/catatonía», en los que la paciente permanecía inmóvil con los ojos cerrados y sin respuesta al dolor, pero en los que ejercía resistencia al intentar abrirle los ojos, y el brazo no caía sobre la cabeza al dejarlo contra la gravedad. Además, en ciertos momentos adoptaba posturas anómalas de las extremidades. Estos episodios se hicieron más frecuentes y duraderos en las siguientes horas, a pesar de la impregnación con fenitoína, por lo que se decidió su ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI) para proceder a su sedación farmacológica con propofol y remifentanilo y monitorización invasiva con sensor de presión intracraneal.

Una resonancia magnética (RM) craneal no mostró alteraciones morfológicas, de intensidad de señal ni captaciones anómalas de contraste a nivel encefálico. Un electroencefalograma (EEG), tras suspender el propofol, mostró 2 crisis epilépticas generalizadas subclínicas, que cedieron al reiniciar la sedación.

De nuevo los estudios microbiológicos fueron negativos e incluyeron en esta ocasión cultivo de LCR y la detección molecular y de antígenos virales mediante PCR en LCR de VHS-1, VHS-2, VHS-6, VVZ, CMV, VEB, enterovirus, virus *West Nile* y virus Toscana. La serología para *Brucella*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* fueron negativas. La determinación de tóxicos en orina fue negativa.

Finalmente se recibió el resultado de una prueba que fue diagnóstica.

Diagnóstico diferencial

Dr. Josep Dalmau. En resumen, se trata de una mujer de 40 años sin alergias, hábitos tóxicos o antecedentes patológicos de interés. Dos semanas antes de la enfermedad ingresó en el hospital por un proceso de 4 días de duración con cefalea, náuseas, vómitos y sensación distérmica. La temperatura axilar era de 37,7 °C y la exploración física mostró signos de irritación meníngea. La analítica, con un hemograma, bioquímica y 2 hemocultivos, fue normal o negativa. La TC de cráneo se informó como normal y el LCR mostró una pleocitosis linfocitaria moderada con elevación

de la concentración de proteínas y concentración de glucosa normal. La determinación de ADA y la PCR para virus frecuentes, así como los estudios de *Borrelia*, lúes y criptococo fueron negativos. Tras tratamiento empírico con antibióticos y analgésicos la paciente mejoró y fue dada de alta. Una semana más tarde consultó por cefalea y un episodio transitorio de diplopía. A su ingreso la exploración fue normal, excepto por la presencia de nistagmo horizontal-rotatorio agotable y aumento del área reflexógena de los reflejos osteotendinosos. Los análisis de sangre, incluyendo enzimas hepáticas, función renal, TSH y T4, fueron normales. Se detectó un título de ANA de 453 URF. La TC de cráneo fue normal y el análisis de LCR volvió a mostrar pleocitosis linfocitaria, aumento de la concentración de proteínas, concentración de glucosa normal y un aumento moderado de la presión de apertura. A las pocas horas desarrolló desorientación, bradipsiquia, empobrecimiento del lenguaje con respuestas monosilábicas, sonrisa inapropiada y déficit de memoria (mMSE, 20/30). En 24 h el empeoramiento progresó a catatonía, coma, respuestas paradójicas (la paciente oponía resistencia a la apertura de los ojos, pero no respondía a los estímulos dolorosos) con posturas anómalas, sin mejoría tras la administración de fenitoína. La RM cerebral fue normal y el EEG mostró crisis epilépticas subclínicas con respuesta a la sedación. Los estudios de LCR para herpesvirus, *West Nile*, Toscana, así como *Brucella*, *Mycoplasma* y *Chlamydia pneumoniae* fueron negativos. No se encontraron tóxicos en orina.

Antes de continuar, agradecería al radiólogo que comentara las imágenes de TC y RM cerebral.

Dr. Joan Berenguer. La TC craneal con contraste intravenoso (fig. 1) mostró las cisternas basales libres y la línea media centrada; no se identificaron lesiones parenquimatosas ni captaciones anómalas de contraste. En la RM cerebral (fig. 2) no se observaron alteraciones morfológicas ni de señal a nivel parenquimatoso en las secuencias potenciadas en T2 (fig. 2 izquierda) y en FLAIR (fig. 2 centro). Tampoco se visualizaron captaciones patológicas de contraste en las secuencias ponderadas en T1 con contraste (fig. 2 derecha).

Dr. J. Dalmau. La información aportada por la historia clínica, la exploración neurológica, los estudios de neuroimagen y los análisis de sangre, orina y LCR permite excluir procesos tumorales, tóxicos y metabólicos. No todos los procesos tumorales son visibles por neuroimagen. Por ejemplo, las metástasis miliares, que son una complicación infrecuente del cáncer de pulmón¹, y los linfomas intravasculares² pueden manifestarse como una encefalopatía o demencia rápidamente progresiva con normalidad o alteración mínima de la RM. Sin embargo, estos pacientes no presentan signos meníngeos con pleocitosis (a no ser que haya evidencia radiológica de metástasis meníngeas) y no mejoran con tratamiento sinto-

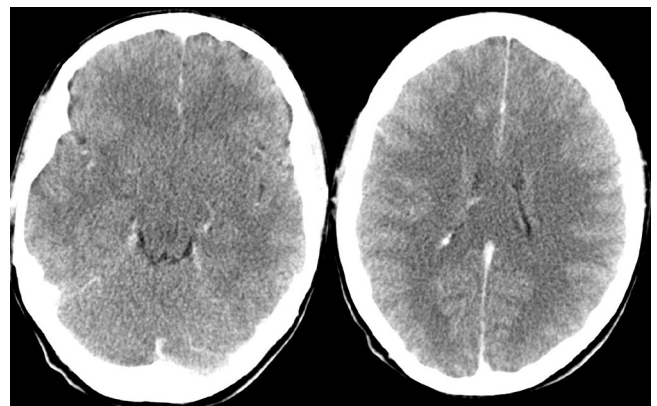


Figura 1. La tomografía computarizada craneal con contraste intravenoso mostró las cisternas basales libres y la línea media centrada. No se identificaron lesiones parenquimatosas ni captaciones anómalas de contraste.

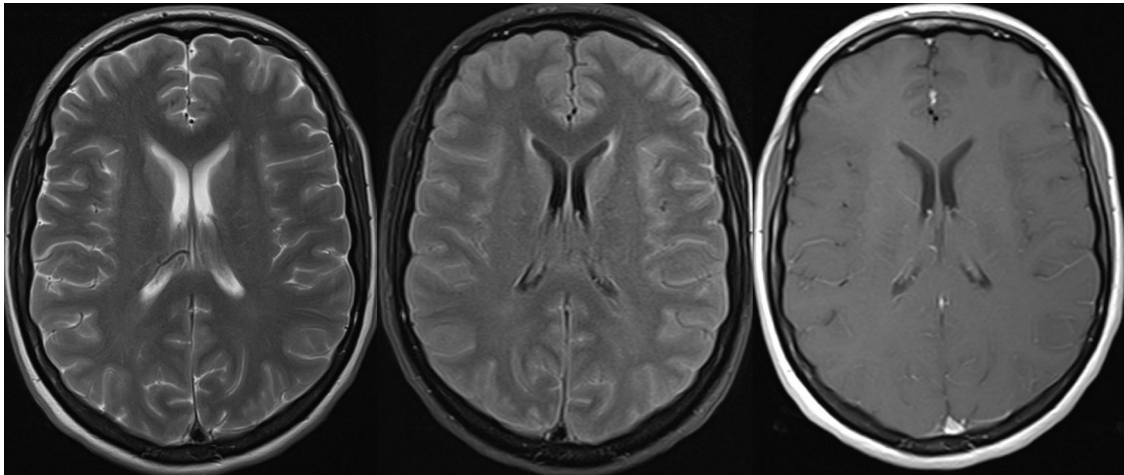


Figura 2. En la resonancia magnética cerebral no se observaron alteraciones morfológicas ni de señal en el parénquima en las secuencias potenciadas en T2 (izquierda) y en FLAIR (centro). Tampoco se visualizaron captaciones patológicas de contraste en las secuencias ponderadas en T1 con contraste (derecha).

mático, como la paciente que se comenta. Las infecciones por bacterias, hongos y tuberculosis fueron razonablemente excluidas con los análisis, en 2 ocasiones, del LCR, que mostró pleocitosis linfocitaria con una concentración de glucosa normal y ADA y cultivos negativos. La PCR del LCR excluyó los virus más frecuentes, en especial del grupo herpesvirus, así como otros virus, entre los que se encontraba el Toscana. Este último puede producir meningoencefalitis, generalmente durante los meses de verano en países mediterráneos³, con una presentación similar a la de la paciente (fiebre, cefalea, náuseas, vómitos, signos menígeos), aunque suele acompañarse de mialgias y otras manifestaciones sistémicas, como linfadenopatía, *rash* cutáneo o hepatomegalia, todos ausentes en este caso.

Las hormonas tiroideas fueron normales, por lo que se sospechó una encefalitis de Hashimoto. Se trata de una entidad mal definida, que solo se asocia a una alteración de la función tiroidea (en general, hipotiroidismo) en la mitad de los casos; la otra mitad presenta valores normales de hormonas tiroideas. El cuadro clínico consiste en confusión, alucinaciones, temblor, mioclonías, crisis convulsivas, ataxia, afasia y alteraciones focales que simulan accidentes cerebrovasculares transitorios. Estos síntomas, la presencia de anticuerpos *thyroid peroxidase* (TPO, «peroxidasa tiroidea») y la respuesta a los corticoides se utilizan como criterios diagnósticos⁴. Sin embargo, los anticuerpos TPO pueden detectarse en otros procesos autoinmunitarios, así como en un 10-15% de la población normal, incluyendo niños⁵, lo cual indica su poca especificidad diagnóstica. La RM es generalmente normal, aunque en ocasiones muestra alteraciones difusas de la sustancia blanca y captación meníngea de contraste. La concentración de proteínas en el LCR está aumentada, pero no existe pleocitosis.

La escasa especificidad de los síntomas y la normalidad de la mayoría de las exploraciones complementarias que presentaba esta paciente deben hacer comentar la posibilidad diagnóstica de una encefalitis de causa desconocida. En un estudio de 1.570 pacientes realizado en un centro especializado en la etiología y epidemiología de las encefalitis (denominado *California Encephalitis Project*), una etiología infecciosa solo pudo establecerse de manera definitiva en el 16% de los casos, probable en el 13%, y no infecciosa en el 8%, quedando el 63% de todos los pacientes sin un diagnóstico etiológico⁶. Un estudio reciente del mismo grupo ha mostrado que el 50% de los pacientes con «encefalitis, alteración de conducta y discinesias» que no habían recibido previamente un diagnóstico definitivo tenían anticuerpos contra la subunidad NR1 del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA)⁷, una entidad que se revisará más adelante.

Después de los comentarios en relación con los virus como causa importante de encefalitis (ya descartados en la descripción de la paciente), la discusión se centrará en 8 datos que dirigirán el resto del diagnóstico diferencial, incluyendo: 1) edad y sexo (40 años, mujer); 2) ausencia de antecedentes patológicos; 3) rápida progresión de los síntomas hacia una encefalopatía grave; 4) ausencia de signos focales, considerando que la diplopía fue transitoria (sin demostración de afectación de pares craneales), el nistagmo horizontal-rotatorio agotable es poco específico (probablemente de origen vestibular periférico o no relacionado con la enfermedad actual), y el aumento del área reflexógena es de escaso valor diagnóstico; 5) presencia de alteración de la conducta (risa inapropiada), catatonía, reducción del lenguaje, posturas distónicas y respuestas disociadas a estímulos; 6) pleocitosis linfocitaria; 7) aumento de los ANA, y 8) normalidad de las pruebas de neuroimagen. En base a estos datos, el diagnóstico se centra en 3 procesos: 1) lupus con manifestaciones neuropsiquiátricas; 2) vasculitis del sistema nervioso central (SNC), y 3) encefalitis autoinmunitarias asociadas a anticuerpos contra antígenos neuronales.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmunitaria que afecta principalmente a mujeres (mujer/varón, 9/1) de edades comprendidas entre la pubertad y la menopausia⁸. Según el Colegio Americano de Reumatología existen 19 manifestaciones neuropsiquiátricas que por su extensión y poca especificidad (por ejemplo, mielopatía, crisis epilépticas, ansiedad, meningitis aséptica, polineuropatía, plexopatía y miastenia gravis, entre otras) incluyen prácticamente cualquier proceso neurológico central o periférico (excepto miopatías). Los mecanismos son múltiples y con frecuencia coexistentes, e incluyen vasculitis, microinfartos, alteración de la coagulación (en el síndrome antifosfolipídico)⁹, autoanticuerpos (proteína P ribosómica, subunidad NR2 del receptor NMDA) y neurotoxicidad por citocinas⁸. Es importante recordar que los anticuerpos contra la subunidad NR2 del receptor NMDA se han descrito en multitud de enfermedades¹⁰⁻¹², incluyendo familiares sanos de pacientes con lupus¹³, que no tienen especificidad sindrómica y, por tanto, su valor clínico es cuestionable. Las alteraciones cognitivas de pacientes con lupus aumentan con la edad y duración de la enfermedad, pero no se correlacionan con la actividad de la misma¹⁴. Aunque la paciente presentaba ANA, estos no son específicos para el lupus, a diferencia de los anticuerpos anti-ADN de doble cadena o los anti-Sm (no descritos en la paciente). La paciente no tenía historia de lupus ni otras enfermedades del tejido conectivo, lo cual, junto a la normalidad de la RM, descarta esta enfermedad.

El diagnóstico de vasculitis del SNC depende de: 1) la exclusión de otras causas neurológicas o psiquiátricas de los síntomas; 2) la presencia de hallazgos angiográficos característicos (dilataciones y estenosis) o demostración histopatológica de vasculitis, y 3) la exclusión de vasculitis sistémica o enfermedades que pueden simular las alteraciones angiográficas o histológicas¹⁵. La presentación de la vasculitis del SNC incluye cefalea progresiva, encefalopatía difusa o con alteraciones focales, meningitis aséptica, LCR con pleocitosis linfocitaria, aumento de la concentración de proteínas y, en ocasiones, hipertensión intracraneal moderada¹⁶. A diferencia de las formas pediátricas de encefalitis del SNC, en las que los reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación, proteína C reactiva) o marcadores endoteliales (factor von Willebrand) suelen estar elevados, las formas adultas (vasculitis granulomatosa, no granulomatosa, amiloide) no se asocian a estos marcadores¹⁵. En este sentido, la presentación clínica de la paciente y los estudios de sangre y LCR son compatibles con una vasculitis del SNC. Sin embargo, el 90-100% de los pacientes tienen alteraciones en la RM¹⁷, principalmente infartos en regiones corticales o subcorticales (53% de los casos)¹⁸ y lesiones no específicas en la sustancia blanca. La angiografía con RM y angiografía-TC permiten visualizar la luz vascular, siendo más específicas pero menos sensibles (40-90% dependiendo del mecanismo patológico)^{18,19} que la RM cerebral. En la paciente que comentamos, la normalidad de la RM excluye esta enfermedad.

Las encefalitis autoinmunitarias pueden dividirse en 2 grupos en función de la localización de los antígenos: 1) intracelulares, y 2) de superficie neuronal o sinápticos²⁰. El grupo de las encefalitis con anticuerpos contra antígenos intracelulares incluye a la mayoría de las encefalitis paraneoplásicas con anticuerpos onconeuronales (HuD, CRMP5, Ma2, antiftisina y Ri)²¹ y a la encefalitis –generalmente no paraneoplásica– con anticuerpos frente a GAD65. En todos estos síndromes el LCR suele mostrar una pleocitosis linfocitaria, y el cuadro clínico se manifiesta con déficits focales motores o sensitivos, con o sin alteración de pares craneales, o bien como una encefalitis límbica²². En esta, los pacientes desarrollan depresión, irritabilidad, amnesia de forma predominante anterógrada, alucinaciones, crisis convulsivas, pero es rara la catatonia y mucho más la combinación «catatonia, posturas anormales y respuestas disociadas»²³. Aunque los pródomos (vértigo, náuseas, cuadro respiratorio o gastrointestinal no específico) son frecuentes en síndromes paraneoplásicos, los signos meníngeos (Kernig, Brudzinski) no lo son. Además, todos los síndromes y anticuerpos mencionados –excepto los anticuerpos frente a GAD65– se asocian a cáncer de pulmón y con menor frecuencia a otros tumores (mama y timoma)²⁴, y los pacientes suelen ser mayores de 45 años²⁵. Los anticuerpos anti-GAD65 se presentan en ocasiones con encefalitis límbica y crisis epilépticas (también pueden asociarse a degeneración cerebelosa y síndrome de la persona rígida)^{26,27}, pero como en la mayoría de las encefalitis límbicas, la RM muestra alteraciones hipocámpicas con o sin afectación de la corteza cerebral²⁸. El cuadro clínico de la paciente que comentamos, su RM normal y la ausencia de historia de cáncer o factores de riesgo de cáncer (tabaco) hacen improbable un proceso paraneoplásico.

A diferencia de los síndromes asociados a anticuerpos contra antígenos intracelulares en los que la respuesta inmunológica no es mediada por los anticuerpos, sino por la inmunidad celular, existe un grupo de enfermedades en el que los antígenos son receptores sinápticos o proteínas localizadas en la superficie neuronal y los anticuerpos alteran de manera directa su función²⁹. Entre ellos, la encefalitis asociada a anticuerpos contra la subunidad NR1 del receptor NMDA (encefalitis anti-NMDAR) es la más frecuente y mejor estudiada³⁰. El 80% de los pacientes son mujeres jóvenes, sin antecedentes de interés, que después de un cuadro prodrómico con

cefalea, hipertermia y signos indicativos de un proceso viral, desarrollan ansiedad, insomnio, psicosis o alteración de la conducta (sonrisa inapropiada), pérdida de memoria, reducción del lenguaje o mutismo, crisis convulsivas, catatonia, disminución del nivel de conciencia y movimientos o posturas anormales (discinesias orofaciolinguales, de tronco y extremidades, posturas distónicas, coreoatetosis, opistótonos, y/o crisis oculogiras). Aunque en la población infantil la presentación es menos psiquiátrica (se inician con mayor frecuencia con alteraciones del movimiento y crisis epilépticas)³¹, un estudio reciente de 577 pacientes de todas las edades ha mostrado que el 87% tenían 4 o más de los síntomas indicados a las 4 semanas de desarrollar la enfermedad³². El reconocimiento de esta combinación de síntomas, que casi siempre incluye alteración cognitiva y de la conducta (catatonia, psicosis) y movimientos anormales (discinesias orofaciales, coreoatetosis), obliga a determinar los anticuerpos contra la subunidad NR1 del receptor NMDA.

Durante la fase de catatonia-coma la mayoría de los pacientes presentan alteraciones autonómicas importantes, como hipoventilación, taquicardia, fluctuaciones de la presión arterial, hipertermia, sialorrea y, con menos frecuencia, bradicardia³³. En esta fase, los pacientes suelen mostrar respuestas disociadas a estímulos (por ejemplo, resisten que se les abran los ojos, pero no responden a estímulos dolorosos), similares a las respuestas observadas con anestesia «disociativa» (ketamina), que es un antagonista de los receptores NMDAR.

Después de la fase prodrómica, algunos pacientes con encefalitis anti-NMDAR siguen con cefalea e hipertermia y pueden desarrollar signos de hipertensión intracraneal transitoria³⁰. Este contexto podría explicar el aumento de la presión de apertura del LCR, la diplopía transitoria y los signos clínicos de irritación meníngea de la paciente en cuestión. En la mayoría de los casos el LCR muestra pleocitosis linfocitaria con o sin aumento de la concentración de proteínas. El EEG muestra casi siempre una actividad lenta (delta o theta), difusa o focal, con o sin actividad epiléptica³⁴. El estatus epiléptico no convulsivo es un hallazgo frecuente³⁵. En aproximadamente la mitad de los casos la RM es normal, y en la otra mitad predominan las alteraciones discretas y transitorias de aumento de señal en secuencias T2-FLAIR a nivel meníngeocortical o subcortical, que raramente captan contraste y pueden afectar al tronco encefálico y cerebelo (estas últimas, casi siempre asintomáticas)^{33,36}.

En resumen, la presentación clínica de la paciente, los resultados del LCR, EEG y RM, y la evolución hacia un cuadro de catatonia, con posturas anómalas y respuestas disociadas son muy indicativos de una encefalitis anti-NMDAR. La prueba diagnóstica más probable fue la determinación de anticuerpos NR1 en sangre y LCR. En caso positivo, la paciente fue probablemente estudiada con RM abdominal (TC o doppler) para determinar si tenía un teratoma de ovario, que suele encontrarse en un 50% de las pacientes mayores de 12 años.

Diagnóstico del Dr. J. Dalmau: encefalitis anti-NMDAR.

Diagnóstico clínico: encefalitis anti-NMDAR.

Discusión

Dr. Albert Saiz. La prueba diagnóstica fue la detección de anticuerpos contra la subunidad NR1 del receptor NMDA en el LCR, lo que nos permitió confirmar el diagnóstico de encefalitis anti-NMDAR.

Esta es una entidad que fue descrita por el Dr. Dalmau y todo lo que conocemos en cuanto a las manifestaciones clínicas, diagnóstico y actitud terapéutica se lo debemos a los trabajos de investigación que ha desarrollado en los últimos 7 años. Fue en el año 2005 cuando describió a 4 mujeres jóvenes con una encefalitis en la que destacaban las manifestaciones psiquiátricas,

la pérdida de memoria, la hipoventilación central y la coexistencia de un teratoma ovárico³⁷. Dos años más tarde identificó que los anticuerpos presentes en estas pacientes estaban dirigidos contra la subunidad NR1 del receptor NMDA y que la diana antigénica (receptor NMDA) se expresaba en el tejido nervioso del teratoma de estas pacientes³⁸. Solo un año más tarde, en 2008, describió las manifestaciones clínicas y evolutivas de los 100 primeros casos³³, en 2011 la experiencia acumulada sobre 400 casos³⁰, y de forma más reciente el tratamiento y factores pronósticos a largo plazo de 577 pacientes recogidos durante el período comprendido entre enero de 2007 y enero de 2012³². Todos estos datos indican que nos hallamos ante una enfermedad que es más frecuente de lo que se creía, tal como lo evidencian diferentes estudios epidemiológicos. Así, un estudio retrospectivo mostró que hasta el 1% de las mujeres jóvenes ingresadas en una UCI por una encefalitis de causa desconocida presentaban anticuerpos anti-NMDAR³⁹. En otro estudio prospectivo de base poblacional sobre causas de encefalitis se observó que el 4% correspondían a encefalitis anti-NMDAR, y esta era la segunda causa inmunomediada después de la encefalomiелitis aguda diseminada⁴⁰. Finalmente, en el estudio *California Encephalitis Project*, establecido para determinar la etiología y epidemiología de las encefalitis de causa desconocida, la encefalitis anti-NMDAR fue 4 veces más frecuente que las producidas por el VHS-1, VVZ, o virus *West Nile*⁷.

La enfermedad afecta a pacientes de cualquier edad, desde meses hasta 85 años (mediana 21 años), aunque de forma mayoritaria entre los 18 y 45 años. El 37% son menores de 18 años y el 5% son mayores de 45. La mayoría (81%) son mujeres. Los varones se encuentran de forma más frecuente en los grupos de edad por debajo de los 12 años y por encima de los 45, en proporciones similares (40%). La presencia de un tumor (38%) predomina en mujeres de edad comprendida entre los 12 y 45 años (46% en este grupo). Por debajo de los 12 años, y en varones, son muy infrecuentes (solo en el 6%). El 94% de los tumores son teratomas ováricos, un 2% extraováricos, y el resto (4%), tumores de otra etiología que suelen afectar a pacientes mayores de 45 años³².

Las manifestaciones clínicas y el resultado de las exploraciones complementarias ya han sido comentados anteriormente. No obstante, vale la pena mencionar de nuevo que en pacientes adultos el trastorno de la conducta y la alteración del comportamiento es la forma de presentación más frecuente y, por tanto, es el psiquiatra el especialista consultado inicialmente en la mayoría de los casos. De ahí el valor de detectar un EEG alterado (90%) en un paciente joven con un cuadro de inicio psiquiátrico, aunque los hallazgos no sean específicos. Por el contrario, en niños predomina la presentación con crisis epilépticas y los trastornos del movimiento, mientras que en adolescentes los síntomas de presentación suelen ser una mezcla entre las manifestaciones de los niños y las de los adultos³². Otro aspecto a destacar es que el análisis de los anticuerpos en el LCR es más sensible que en el suero y, por tanto, un resultado negativo en suero no nos descarta de forma absoluta el diagnóstico en un paciente en el que se sospecha la enfermedad^{32,33}.

La presencia de un tumor es un factor pronóstico importante, pues la exéresis precoz del mismo se asocia de forma significativa a menos recidivas de encefalitis³². Por todo ello, está indicada la búsqueda de una neoplasia, fundamentalmente un teratoma de ovario, mediante exploración ginecológica dirigida, TC o RM, en todos los pacientes. En caso de ser negativa, la edad y el sexo son factores a tener en cuenta a la hora de decidir la frecuencia y extensión de la búsqueda³². Hasta un 50% de los enfermos no responden al tratamiento de primera línea (corticoides, inmunoglobulinas intravenosas, recambio plasmático, por separado o de forma combinada). En estos pacientes, la administración de tratamiento de segunda línea (rituximab y ciclofosfamida solos o en combinación) permite tratar con recuperación completa o con

déficits mínimos al 80% de los mismos³⁰. Además, este tratamiento disminuye la probabilidad de recurrencias, que ha disminuido de un 24% en un estudio previo³⁰ a un 12% en un estudio más reciente³². Es probable que un mejor reconocimiento de la enfermedad y el inicio precoz del tratamiento también hayan contribuido a este hecho. Si bien las recidivas son más frecuentes en pacientes sin tumor asociado, la presencia de una recurrencia nos obliga a descartar la existencia de un teratoma que no se detectara durante el episodio inicial o la posibilidad de una recurrencia del tumor. En cualquier caso, hasta un 81% de los pacientes con encefalitis anti-NMDAR presentan una buena respuesta a la inmunoterapia y a la exéresis del tumor cuando este se identifica. El tratamiento precoz y el que el paciente no requiera el ingreso en una UCI son los factores pronósticos independientes asociados a una mejor respuesta al cabo de 24 meses³².

En el caso que nos ocupa, la paciente ingresó en nuestro hospital durante el fin de semana. Cuando se valoró el lunes en la UCI se inició el tratamiento con metilprednisolona 1 g/día iv durante 5 días. Al día siguiente se realizó una exploración ginecológica dirigida y una TC toracoabdominal, que fueron normales. Al tercer día se recibió el resultado positivo de los anticuerpos, se había descartado la presencia de un tumor y se añadieron al tratamiento inmunoglobulinas iv. Al séptimo día se administró un bolo iv (600 mg/m²) de ciclofosfamida y 2 días después se inició el tratamiento con rituximab (375 mg/m²) semanal durante 4 semanas, y tras la última dosis se administró otro bolo de ciclofosfamida iv. Durante su ingreso en la UCI, la monitorización frecuente con vídeo-EEG nos permitió detectar que la paciente estaba en estatus no convulsivo con mínima expresión clínica, y descartar esta actividad comicial en otros momentos cuando presentaba episodios de parpadeo y movimientos bucales como de chupeteo. Esta evaluación es importante para disminuir la posibilidad de ocasionar yatrogenia en pacientes en los que las alteraciones del movimiento pueden ser crisis epilépticas o discinesias no epilépticas³⁰. Las fluctuaciones en la presión intracraneal también fueron muy frecuentes en las 2 primeras semanas, llegando hasta un pico máximo de 90 cmH₂O. Al cabo de 3 semanas se suspendió la sedación y 2 días después se pudo trasladar a sala de hospitalización convencional. Un estudio neuropsicológico al alta de nuestro centro (aproximadamente 2 meses después de su ingreso) mostró alteraciones visuoespaciales y en tareas ejecutivas, déficit de memoria verbal y visual a medio plazo, con predominio en la evocación visual y anosognosia de sus déficits. La paciente siguió rehabilitación física y terapia cognitiva de forma ambulatoria. Valorada 2 meses después, la madre refería que le había cambiado el carácter, era «más infantil», pero ya había empezado el entrenamiento físico para pasar las pruebas de calificación necesarias para ejercer su profesión. Cinco meses después del alta, el carácter ya era normal, había superado las pruebas físicas y se había reincorporado a su actividad laboral normal. Durante 18 meses se ha realizado un seguimiento clínico y ginecológico, que ha sido normal.

Diagnóstico

Encefalitis anti-NMDAR.

Dr. Gerard Espinosa. Dado que en el diagnóstico diferencial de este tipo de encefalitis se incluye el LES, ¿qué porcentaje de estos pacientes presentan ANA a título valorable?

Dr. J. Dalmau. En la paciente en cuestión las manifestaciones clínicas iniciales eran poco específicas, hasta que desarrolló el trastorno de conducta con respuestas paradójicas o disociadas; por ello, y porque la información incluía la presencia de ANA, decidí incluir en el diagnóstico diferencial el LES. En general, este diagnóstico diferencial se plantea en muy pocas ocasiones en pacientes con encefalitis anti-NMDAR, puesto que la mayoría de

ellos tienen un cuadro clínico muy característico. Aproximadamente un 5% de estos pacientes tienen anticuerpos contra ADN (pero no ADN de doble cadena) o a veces TPO.

Dr. Antonio Coca. ¿Es necesario el control o el cribado de neoplasias durante la evolución de estos pacientes?

Dr. J. Dalmau. Sí, aunque la frecuencia y extensión de los estudios dependen de la edad y el sexo del paciente. En aquellos de edad inferior a 12 años o en varones de cualquier edad, la presencia de un tumor es infrecuente. Sin embargo, aproximadamente el 50% de las mujeres de edad comprendida entre 12 y 45 años tienen un teratoma de ovario; por lo tanto, la búsqueda de un tumor debe centrarse en la pelvis y la región abdominal. En los pacientes mayores de 45 años la frecuencia de tumores es de un 20%, pero los teratomas son infrecuentes; estos pacientes suelen presentar carcinomas de ovario, mama, timo o cáncer de pulmón.

Dr. Pedro Castro. ¿Cuál sería la situación clínica de una encefalitis linfocitaria ante la que se debe sospechar este tipo de cuadros inmunomediados?

Dr. J. Dalmau. El perfil típico de un paciente con encefalitis con anticuerpos contra antígenos de la superficie neuronal o sinápticos es un paciente de cualquier edad, que desarrolla síntomas neurológicos o psiquiátricos de instauración rápida –en días o semanas–, en un contexto que evidencia encefalitis o meningoencefalitis, y se asocia a progresión a manifestaciones multifocales. Es decir, el paciente raramente permanece con un cuadro de psicosis pura, crisis epilépticas aisladas, o movimientos anormales aislados. El diagnóstico previo de un tumor debe aumentar las sospechas de un proceso autoinmunitario relacionado, aunque generalmente los pacientes desarrollan el problema neurológico antes de que se conozca la presencia del tumor. Las pruebas complementarias suelen ayudar poco, a excepción del LCR, que además de una linfocitosis moderada (generalmente < 100 cél/mm³) puede mostrar una concentración normal o aumentada de proteínas, y en ocasiones bandas oligoclonales. Es decir, el LCR no es específico, pero sirve para descartar otros procesos. El EEG casi siempre está alterado de manera no específica (actividad lenta, delta o theta, focal o generalizada, o bien actividad epiléptica), y la RM también sirve para descartar otros procesos, pero es poco específica. La única excepción es cuando la RM muestra alteraciones indicativas de encefalitis límbica, que generalmente incluye aumento de señal en FLAIR y T2 en región temporal media con captación muy infrecuente de contraste. Aunque pueden observarse imágenes similares en procesos víricos o crisis epilépticas, la información en el contexto apropiado aumenta la sospecha de un proceso autoinmunitario. El diagnóstico de certeza depende de la demostración de anticuerpos en suero y LCR. Los anticuerpos pueden encontrarse solo en el LCR.

Dr. J.M. Grau. ¿Son útiles los títulos de los anticuerpos anti-NMDAR cara a monitorizar la respuesta al tratamiento?

Dr. J. Dalmau. Aunque existe clara evidencia de que algunos de estos anticuerpos (como los anti-NMDAR) son patogénicos y la lógica sugiere que sus niveles deberían relacionarse perfectamente con los síntomas clínicos, la realidad es un poco distinta. En la mayoría de estos procesos la respuesta inmunitaria se intensifica al llegar al sistema nervioso. Es un error pensar que los anticuerpos cruzan la barrera hematoencefálica; de hecho, los anticuerpos también se producen en el sistema nervioso por infiltrados inflamatorios que contienen células plasmáticas. Por lo tanto, los niveles de anticuerpos en el LCR se correlacionan mejor con el cuadro clínico que los niveles en suero. Aunque hay una correlación clínica-inmunológica importante, los niveles de anticuerpos no deben utilizarse de manera aislada para decisiones clínicas. Por ejemplo, en la miastenia gravis, que es el paradigma de los procesos mediados por anticuerpos, los pacientes se tratan de acuerdo con los síntomas, no los niveles de anticuerpos; además, los

pacientes pueden estar asintomáticos y todavía tener anticuerpos contra el receptor de acetilcolina detectables en suero.

Situaciones en las que los títulos de anticuerpos contra antígenos de superficie neuronal o sinápticos son de ayuda clínica incluyen casos de recidiva clínica, en los que se observa un aumento de títulos en el LCR, o pacientes que no mejoran después de un período de tiempo prolongado, para descartar que no se trate de daños neurológicos irreversibles no dependientes de la presencia de anticuerpos. En resumen, estos anticuerpos son muy importantes para el diagnóstico, pero no sustituyen a la evaluación clínica para decisiones relacionadas con el tratamiento.

Diagnóstico

Encefalitis por anticuerpos anti-NMDAR.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Ogawa M, Kurahashi K, Ebina A, Kaimori M, Wakabayashi K. Miliary brain metastasis presenting with dementia: Progression pattern of cancer metastases in the cerebral cortex. *Neuropathology*. 2007;27:390–5.
- Baehring JM, Longtine J, Hochberg FH. A new approach to the diagnosis and treatment of intravascular lymphoma. *J Neurooncol*. 2003;61:237–48.
- De Ory F, Avellon A, Echevarria JE, Sanchez-Seco MP, Trallero G, Cabrero M, et al. Viral infections of the central nervous system in Spain: A prospective study. *J Med Virol*. 2013;85:554–62.
- Shaw PJ, Walls TJ, Newman PK, Cleland PG, Cartledge NE. Hashimoto's encephalopathy: A steroid-responsive disorder associated with high anti-thyroid antibody titers—Report of 5 cases. *Neurology*. 1991;41:228–33.
- Armangue T, Petit-Pedrol M, Dalmau J. Autoimmune encephalitis in children. *J Child Neurol*. 2012;27:1460–9.
- Glaser CA, Honarmand S, Anderson LJ, Schnurr DP, Forghani B, Cossen CK, et al. Beyond viruses: Clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. *Clin Infect Dis*. 2006;43:1565–77.
- Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, Tilley DH, Glaser CA. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project. *Clin Infect Dis*. 2012;54:899–904.
- Diamond B, Kowal C, Huerta PT, Aranow C, Mackay M, DeGiorgio LA, et al. Immunity and acquired alterations in cognition and emotion: Lessons from SLE. *Adv Immunol*. 2006;89:289–320.
- Crowther MA, Wisloff F. Evidence based treatment of the antiphospholipid syndrome II. Optimal anticoagulant therapy for thrombosis. *Thromb Res*. 2005;115:3–8.
- Dambinova SA, Khounteev GA, Izykenova GA, Zavolokov IG, Ilyukhina AY, Skoromets AA. Blood test detecting autoantibodies to N-methyl-D-aspartate neuroreceptors for evaluation of patients with transient ischemic attack and stroke. *Clin Chem*. 2003;49:1752–62.
- Ganor Y, Goldberg-Stern H, Lerman-Sagie T, Teichberg VI, Levite M. Autoimmune epilepsy: Distinct subpopulations of epilepsy patients harbor serum autoantibodies to either glutamate/AMPA receptor GluR3, glutamate/NMDA receptor subunit NR2A or double-stranded DNA. *Epilepsy Res*. 2005;65:11–22.
- Takahashi Y, Mori H, Mishina M, Watanabe M, Kondo N, Shimomura J, et al. Autoantibodies and cell-mediated autoimmunity to NMDA-type GluR5 in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive epilepsy partialis continua. *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 5:152–8.
- Steup-Beekman G, Steens S, van BM, Huizinga T. Anti-NMDA receptor autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus and their first-degree relatives. *Lupus*. 2007;16:329–34.
- McLaurin EY, Holliday SL, Williams P, Brey RL. Predictors of cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 2005;64:297–303.
- Haji-Ali RA, Singhal AB, Benseler S, Molloy E, Calabrese LH. Primary angiitis of the CNS. *Lancet Neurol*. 2011;10:561–72.
- Calabrese LH, Mallek JA. Primary angiitis of the central nervous system. Report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. *Medicine (Baltimore)*. 1988;67:20–39.
- Néel A, Pagnoux C. Primary angiitis of the central nervous system. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(1 Suppl 52):S95–107.
- Salvarani C, Brown Jr RD, Calamia KT, Christianson TJ, Weigand SD, Miller DV, et al. Primary central nervous system vasculitis: Analysis of 101 patients. *Ann Neurol*. 2007;62:442–51.
- Harris KG, Tran DD, Sickels WJ, Cornell SH, Yuh WT. Diagnosing intracranial vasculitis: The roles of MR and angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1994;15:317–30.

20. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens-pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol*. 2012;8:380–90.
21. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol*. 2008;7:327–40.
22. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology*. 2011;77:179–89.
23. Tuzun E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: Classification, diagnosis and treatment. *Neurologist*. 2007;13:261–71.
24. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes. *Curr Opin Neurol*. 2012;25:795–801.
25. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:1135–40.
26. Saiz A, Graus F, Valldeoriola F, Valls-Solé J, Tolosa E. Stiff-leg syndrome: A focal form of stiff-man syndrome. *Ann Neurol*. 1998;43:400–3.
27. Saiz A, Blanco Y, Sabater L, Gonzalez F, Bataller L, Casamitjana R, et al. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: Diagnostic clues for this association. *Brain*. 2008;131(Pt 10):2553–63.
28. Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H, Vincent A, Bien CG. Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Ann Neurol*. 2010;67:470–8.
29. Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, Lai M, Zhou L, Tsou R, et al. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci*. 2010;30:5866–75.
30. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. 2011;10:63–74.
31. Armangué T, Titulaer MJ, Málaga I, Bataller L, Gabilondo I, Graus F, et al. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis-clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. *J Pediatr*. 2013;162:850–2. e2.
32. Titulaer MJ, 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.
33. 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.
34. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D. Extreme delta brush: A unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2012;79:1094–100.
35. Johnson N, Henry C, Fessler AJ, Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis causing prolonged nonconvulsive status epilepticus. *Neurology*. 2010;75:1480–2.
36. Ferioli S, Dalmau J, Kobet CA, Zhai QJ, Broderick JP, Espay AJ. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: Characteristic behavioral and movement disorder. *Arch Neurol*. 2010;67:250–1.
37. 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.
38. Dalmau J, Tuzun 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.
39. Pruss H, Dalmau J, Harms L, Holtje M, Ahnert-Hilger G, Borowski K, et al. Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin. *Neurology*. 2010;75:1735–9.
40. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, 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.