

Encefalitis antirreceptor de NMDA en un niño de cuatro años

Mercedes Odriozola-Grijalba^a, Inés Galé-Ansó^a, Javier López-Pisón^{a,c}, Lorena Monge-Galindo^{a,c}, Juan P. García-Íñiguez^{b,c}, Paula Madurga-Revilla^c, Francesc Graus^d

^a Unidad de Neuropediatría. ^b UCI Pediátrica. Hospital Universitario Miguel Servet. ^c Grupo de Investigación Neurometabólico. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza. ^d Servicio de Neurología. Hospital Clínic. Barcelona, España.

Correspondencia: Dr. Javier López Pisón. Unidad de Neuropediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. P.^o Isabel La Católica, 1-3. E-50009 Zaragoza.

E-mail: jlopezpi@salud.aragon.es

Aceptado tras revisión externa: 28.04.11.

Cómo citar este artículo: 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.

© 2011 Revista de Neurología

La encefalitis letárgica autoinmune o encefalitis anti-NMDA (N-metil-D-aspartato) es una entidad poco conocida, caracterizada por alteración del comportamiento con agitación, trastornos del movimiento y disfunción autonómica, asociada a anticuerpos frente a antígenos de superficie del neurópilo del hipocampo, concretamente los receptores de NMDA [1].

Se presenta un nuevo caso de encefalitis anti-NMDA en un niño de 4 años de edad y sin tumor asociado, se revisa la bibliografía de esta patología en la edad pediátrica y se analizan las diferencias de presentación con respecto a los adultos.

Niño de cuatro años de edad con antecedentes familiares de hipotiroidismo en la familia materna, remitido a nuestro centro por presentar una alteración del comportamiento de dos semanas de evolución, con agresividad, amenazas de autolisis, lenguaje inapropiado, apatía y actitud desafiante, que inicialmente se atribuyeron a una separación temporal de la madre. Además, presentaba un trastorno del sueño con imposibilidad del descanso nocturno. Refería febrícula y faringoamigdalitis previas al comienzo de la clínica.

Valorado inicialmente en psiquiatría, recibió tratamiento ansiolítico y antipsicótico, pero la sintomatología continuó progresando con la aparición, desde el séptimo día tras el inicio, de

discinesias faciales y bucolinguales, distonías de la extremidad superior derecha y movimientos de 'contar monedas'.

La interacción con el medio fue disminuyendo, precisó alimentación por sonda nasogástrica, presentó limitación de la marcha hasta impedir la bipedestación, y desapareció el control de esfínteres. El lenguaje fue disminuyendo hasta presentar un mutismo completo 13 días tras el comienzo de los síntomas.

Aparecieron episodios de sacudidas de comisura bucal autolimitadas de menos de un minuto. Junto al deterioro progresivo del nivel de conciencia, presentaba episodios de agitación. A las dos semanas de evolución se trasladó a nuestro centro, donde ingresó en la Unidad de Cuidados Intensivos. No precisó en ningún momento asistencia respiratoria.

El estudio bioquímico general, función tiroidea, lactato, amonio, cobre, ceruloplasmina, homocisteína, aminoácidos en plasma, ácidos grasos de cadena larga, mucopolisacáridos y ácidos orgánicos en orina fueron normales. Las resonancias magnéticas (RM) realizadas a los 7 y 15 días del inicio fueron normales. El electroencefalograma mostró una lentificación difusa que evolucionó a la normalización.

A su ingreso se realizó una punción lumbar con la que se obtuvo un líquido cefalorraquídeo (LCR) claro, con 13 células nucleadas, glucosa y proteínas normales.

El segundo día de ingreso, una vez confirmada la negatividad de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del virus del herpes, se inició un tratamiento con metilprednisolona intravenosa (30 mg/kg/día durante cinco días), y 48 horas después se añadieron inmunoglobulinas intravenosas (2 g/kg). Presentó mejoría progresiva, con un aumento del nivel de conciencia y una disminución de los movimientos coreiformes que se hizo evidente al tercer y cuarto día tras el inicio de los corticosteroides. Después de la metilprednisolona intravenosa, se trató con prednisona oral: seis semanas con 60 mg/m²/día, seis semanas a días alternos con 40 mg/m² y seis semanas con disminución gradual hasta la suspensión.

En el estudio microbiológico se detectó la presencia de *Haemophilus influenzae* en el frotis faríngeo, y el estudio serológico, incluyendo un estudio de ADN mediante PCR de virus herpes simple, virus varicela zóster, citomegalovirus, herpes 6 y virus de Epstein-Barr, resultó negativo, lo que permitió la retirada de la terapia con cefotaxima y aciclovir.

El estudio autoinmune en sangre mostró positividad de anticuerpos antinucleares, antiperoxidasa (62,8 UI/mL; normal: 0-9 UI/mL) y antitiroglobulina (49,4 UI/mL; normal: 0-4 UI/mL). Los anticuerpos antirreceptor de NMDA en el LCR resultaron positivos mediante la técnica de inmunofluorescencia sobre células HEK293 transfectadas con la subunidad NR1 del receptor NMDA.

Las ecografías abdominal, tiroidea y testicular fueron normales.

El paciente permaneció ingresado 17 días. Tres semanas después de los primeros síntomas presentó un único episodio de crisis tónicoclónica generalizada que cedió con diazepam rectal. La mejoría fue progresiva, pero fluctuante, de los movimientos orofaciales, estado estuporoso, alteraciones del sueño y episodios de agitación, y recuperó paulatinamente las distintas funciones: alimentación enteral, habla, memoria anterógrada y marcha. Al alta hospitalaria deambulaba de forma autónoma, obedecía órdenes, emitía frases coherentes, recordaba sucesos pasados y personas, y manipulaba correctamente con ambas manos. Tras ocho meses de seguimiento, el paciente está asintomático.

La encefalitis asociada con anticuerpos contra los receptores NMDA del neurópilo del hipocampo es una entidad recientemente descrita; en los últimos 20 años se han descrito enfermedades similares catalogadas como 'discinesia y deterioro neurológico de etiología desconocida', 'encefalopatía coreiforme inmunomediada' o 'encefalitis juvenil aguda no herpética' [1-3]. La patogenia aún no está clara, pero una teoría descrita por Likuza et al postula que una inhibición de los receptores NMDA en las neuronas gabérgicas presinápticas causa una reducción de la liberación de ácido γ-aminobutírico (GABA), y esto determina la desinhibición de la transmisión postsináptica de glutamato con un aumento de su liberación en las áreas prefrontales y subcorticales que contribuye al desarrollo de psicosis y discinesias de modo similar a la esquizofrenia [4].

Inicialmente fue identificada en mujeres jóvenes como síndrome paraneoplásico asociado a un proceso tumoral subyacente, principalmente teratoma ovárico, y, en menor medida, en varones, asociado a teratoma testicular y carcinoma microcítico de pulmón.

Hay series de casos recientes en pacientes sin tumor asociado, sexo masculino y población pediátrica [5-8].

La clínica neuropsiquiátrica es característica, con una fase prodrómica, una fase aguda y un período de recuperación prolongado. En la gran mayoría de casos, se describe una clínica psiquiátrica llamativa que induce a enfocar la patología desde un punto de vista psiquiátrico. Los síntomas iniciales son alteración del comportamiento, desinhibición, agitación, agresividad y deterioro progresivo del lenguaje. En muchos pacientes, existen pródromos similares a los de nuestro caso, en forma de viriasis y febrícula.

Común a todos los casos es la aparición de discinesias orofaciales, movimientos distónicos y coreoatetósicos de cara y miembros que hacen plantear el diagnóstico diferencial con crisis focales [5]. A lo largo de la evolución aparecen frecuentemente crisis epilépticas generalizadas.

Es habitual la lentificación difusa en el electroencefalograma. El LCR suele mostrar pleocitosis linfocitaria e hiperproteinorraquia, pero también puede ser normal. La RM puede variar desde la normalidad hasta la visualización de hiperintensidades temporales o atrofia de diferentes áreas. El diagnóstico lo confirma la detección de anticuerpos contra la subunidad NR1 del receptor NMDA.

La peculiaridad de nuestro caso es que se trata de un paciente de cuatro años de edad, varón y sin patología tumoral asociada. El cuadro clínico en niños es similar al de los adultos, aunque hay diferencias en la asociación tumoral, presentación neurológica y frecuencia y manifestación de algunos síntomas.

En la revisión de 81 pacientes realizada por Florance et al [5], 32 eran menores de 18 años y, de ellos, sólo 6 eran varones. Ningún varón asoció patología tumoral. La revisión muestra una relación directamente proporcional entre la edad y la asociación tumoral, que se ve disminuida en la infancia con respecto a los adultos, así como una menor frecuencia de tumor en el sexo masculino.

En la población pediátrica se describe una disfunción del sueño en forma de insomnio y terrores nocturnos, y también es más propio de dicha edad la pérdida del control de esfínteres [5,9]. Una serie de cuatro casos en niñas entre tres y ocho años [9] muestra clínica común con alteración comportamental, discinesias orofaciales, pérdida completa del lenguaje, insomnio grave y enuresis. En los adultos, las manifestaciones autonómicas más frecuentes son la hiperventilación central con necesidad de ventilación mecánica y alteraciones del ritmo cardíaco.

El origen autoinmune indica el uso de terapia inmunosupresora con corticosteroides, inmunoglobulinas, plasmáferesis y, en ocasiones, rituximab o ciclofosfamida, aunque la respuesta a este tratamiento es muy variable y la recuperación es lenta y sin clara correlación con una respuesta positiva inicial [5,9-10]. El éxito de la inmunoterapia parece ser mayor cuando se asocia a resección tumoral, disminuyendo la posibilidad de recidiva, que puede darse en un 15-25% de los pacientes y se relaciona con valores elevados de anticuerpos en el LCR, aunque éstos se encuentren disminuidos en el plasma [5,10]. Se pueden producir una o varias recaídas entre 1 y 96 meses tras la recuperación [5].

Probablemente, como consecuencia de una activación del sistema inmunitario de patogenia aún no aclarada, no es raro encontrar la asociación entre distintos anticuerpos en el plasma; los más frecuentes, antinucleares y antiperoxidasa [5]. El hallazgo de anticuerpos antitiroideos en el plasma de nuestro paciente planteó el diagnóstico diferencial con encefalopatía de Hashimoto o más correctamente denominada 'encefalopatía sensible a corticosteroides asociada a tiroiditis autoinmune', descrita en adultos en el año 1966, poco frecuente en niños pero de características clínicas similares a la encefalopatía anti-NMDA, respondedora a la terapia con corticosteroides y de curso prolongado [11-13]. La detección en sangre de anticuerpos antitiroideos (principalmente antiperoxidasa) confirma el diagnóstico. En nuestro caso, la cifra de anticuerpos antiperoxidasa detectada fue de 62,8 UI/mL, mientras que, aunque los niveles pueden ser variables, la mediana descrita en la bibliografía revisada es de 250 UI/mL [12]. Cabe destacar que en ninguno de los casos revisados, dado lo reciente del descubrimiento, se realizó detección de anticuerpos contra el receptor NMDA. No queda claro, por tanto, que se trate de una entidad claramente diferenciada [14-17].

Algunos autores describen un término global denominado 'meningoencefalitis inflamatorias autoinmunes no vasculíticas', que incluye encefalitis límbicas paraneoplásicas, no paraneoplásicas, encefalopatías asociadas con el lupus eritematoso sistémico y el síndrome de Sjögren, y la encefalopatía de Hashimoto. En todas ellas, la detección de anticuerpos, la asociación con otros trastornos autoinmunes, y la respuesta a corticosteroides avalan un proceso inmunitario, la mayoría de fisiopatología aún no conocida [13].

El protocolo de nuestro servicio ante una encefalopatía aguda o subaguda incluye la conservación de 1-2 cm³ de LCR para valorar estudio de anticuerpos antirreceptor de NMDA. Además, recoge el siguiente razonamiento: 'las encefalitis autoinmunes, que pueden tener RM normal, son argumento de tratamiento precoz con corticosteroides e inmunoglobulinas en encefalopatías agudas de causa no aclarada, incluso antes de la realización de la RM'.

En conclusión, la encefalitis anti-NMDA es una entidad recientemente descrita, más frecuente en niños de lo que se pensaba previamente. Presenta un curso clínico fácilmente reconocible cuyo diagnóstico tiene gran implicación pronóstica y en su manejo, por lo que ante una historia clínica con signos similares a los descritos debería solicitarse la determinación de los anticuerpos contra el receptor de NMDA, aunque la espera de la confirmación no debe retrasar el inicio del tratamiento.

Bibliografía

1. 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.
2. Sebire G, Devictor D, Huault G, Aicardi J, Landrieu P, Tardieu M. Coma associated with intense bursts of abnormal movements and long-lasting cognitive disturbances: an acute encephalopathy of obscure origin. *J Pediatr* 1992; 121: 845-51.
3. Hartley LM, Ng SY, Dale RC, Church AJ, Martinez A, De Sousa C. Immune mediated encephalopathy syndrome in childhood. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 273-7.
4. Linzu T, Sakai F. Anti-NMDA receptor encephalitis: clinical manifestations and pathophysiology. *Brain Nerve* 2008; 60: 1047-60.
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: 11-8.
6. Ramos-Rivas M, Rojas-Velasco G, Acuña-Hidalgo R, Márquez-Valero OA, Arellano-Bernal RH, Castro-Martínez E. Encefalitis límbica paraneoplásica: una entidad de difícil diagnóstico. *Rev Neurol* 2009; 48: 311-6.
7. Herrero S, Guerrero AL, Gámez 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.
8. 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.
9. Poloni C, Korff C, Ricotti V, King M, Roulet E, Mayor-Dubois C. Severe childhood encephalopathy with dyskinesia and prolonged cognitive disturbances:

- evidence for anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: 78-82.
10. 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.
 11. Gayatri NA, Withehouse WP. Pilot survey of Hashimoto's encephalopathy in children. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47: 556-8.
 12. Castillo P, Woodruff B, Caselli R, Vernino S, Lucchinetti C, Swanson J, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol* 2006; 63: 197-202.
 13. Mocellin R, Walterfang M, Velakoulis D. Hashimoto's encephalopathy: epidemiology, pathogenesis and management. *CNS Drugs* 2007; 21: 799-811.
 14. Fatourehchi V. Hashimoto's encephalopathy: myth or reality? *An endocrinologist's perspective*. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 53-66.
 15. Byrne OC, Zuberi SM, Madigan CA, King MD. Hashimoto's thyroiditis, a rare but treatable cause of encephalopathy in children. *Eur J Paediatr Neurol* 2000; 4: 279-82.
 16. Vasconcellos E, Piña-Garza JE, Fakhoury T, Fenichel GM. Pediatric manifestations of Hashimoto's encephalopathy. *Pediatr Neurol* 1999; 20: 394-8.
 17. Sawka AM, Fatourehchi V, Boeve BF, Mokri B. Rarity of encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis: a case series from Mayo Clinic from 1950 to 1996. *Thyroid* 2002; 12: 393-8.

Enfermedad de Chagas y código ictus: un caso importado

Antonio Martínez-Salio^a, Patricia Calleja-Castaño^a, M. Dolores Valle-Arcos^a, Carmen Sánchez-Sánchez^a, Jaime Díaz-Guzmán^a, Efrén Salto-Fernández^b

^aUnidad de Ictus. Servicio de Neurología. ^bServicio de Microbiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid, España.

Correspondencia: Dr. Antonio Martínez Salio. Servicio de Neurología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Ctra. Andalucía, km 5,400. E-28041 Madrid.

E-mail: amsalio@yahoo.com

Trabajo publicado como póster en la Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología, Barcelona, 2010.

Aceptado tras revisión externa: 25.03.11.

Cómo citar este artículo: Martínez-Salio A, Calleja-Castaño P, Valle-Arcos MD, Sánchez-Sánchez C, Díaz-Guzmán J, Salto-Fernández E. Enfermedad de Chagas y código ictus: un caso importado. *Rev Neurol* 2011; 53: 60-1.

© 2011 Revista de Neurología

La tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas es una zoonosis causada por el protozoo *Trypanosoma cruzi*. Es un gran problema de salud pública en América Central y Sudamérica, donde se estima que el 8% de la población es seropositiva [1], de la cual un 10-30% va a de-

sarrollar una enfermedad sintomática crónica en forma de afectación gastrointestinal o cardíaca. La cardiomiopatía crónica es la manifestación más frecuente de la enfermedad, que causa insuficiencia cardíaca, dilatación cardíaca, varios tipos de arritmias y, como consecuencia de todo ello, ictus isquémicos embólicos, etiología de la enfermedad cerebrovascular bien conocida en los países en los que la enfermedad es endémica [2].

Aunque tradicionalmente era una enfermedad rural transmitida por la picadura de varios géneros de chinches reducidos que habitaban en las casas, en las que diversos animales salvajes o domésticos actuaban como reservorios naturales, por una parte, la posibilidad de otras formas de transmisión sin necesidad de insectos vectores (transfusión sanguínea, congénita o transplacentaria, trasplante de órganos o infección accidental en el laboratorio) y por otra, la migración en los últimos 20 años de pacientes asintomáticos desde las zonas rurales a las urbanas, y desde los países de Iberoamérica a Europa y Norteamérica, hacen que esta enfermedad infecciosa deba considerarse una enfermedad de la globalización [3].

En concreto, en España, como resultado de la enorme emigración de personas originarias de dichas zonas endémicas, se puede esperar un número creciente de pacientes que manifiesten la enfermedad de Chagas, como lo demuestra la obligatoriedad de las pruebas de control serológico para la tripanosomiasis en los donantes de sangre a partir del año 2005, la alta prevalencia de serología positiva encontrada en embarazadas bolivianas [4] y la previsión de ictus isquémicos en pacientes jóvenes sin factores de riesgo vascular clásicos [5]. Presentamos el caso de una paciente boliviana con esta enfermedad diagnosticada tras la activación de un código ictus, que creemos que es de interés para considerar esta posibilidad en los neurólogos españoles dedicados al tratamiento de esta emergencia neurológica.

Mujer de 48 años de edad, originaria del departamento de Cochabamba, Bolivia, residente en España desde hacía cuatro años, con antecedentes familiares de un hermano con marcapasos y personales de un estudio por arritmia en su país de origen, sin tratamiento ni seguimiento médicos. Fue encontrada por sus compañeras de piso con un cuadro de somnolencia excesiva, dificultad para la articulación del lenguaje y debilidad en las extremidades izquierdas. Avi-

sado el SUMMA 112, se activó un código ictus y se la trasladó a urgencias, donde se objetivó un bajo nivel de conciencia, desviación oculocefálica hacia la derecha que no sobrepasaba la línea media, disartria moderada, hemianopsia homónima izquierda y paresia facioabrahiohumeral izquierda con una puntuación de 21 en la escala NIHSS. El hemograma y la coagulación fueron normales, el electrocardiograma mostró una fibrilación auricular con bloqueo de rama izquierda y la tomografía computarizada (TC) no presentó signos de sangrado o isquemia, y tan sólo una arteria cerebral media derecha hiperdensa.

Al haber transcurrido menos de tres horas desde la última vez en que la paciente fue vista sana, con sospecha de ictus isquémico cardioembólico y sin ningún criterio de exclusión, se realizó una fibrinólisis sistémica con rtPA con control ecográfico, que transcurrió sin complicaciones, pero sin mejoría clínica ni de la oclusión. Quedó monitorizada en la unidad de ictus; a las 24 h presentó en la TC un área hipodensa corticosubcortical en el territorio de la arteria cerebral media derecha, y en el estudio sonológico, una oclusión de la arteria afecta, sin signos de ateromatosis en el resto de vasos. Se decidió anticoagular con heparina de bajo peso molecular al valorar un riesgo embólico elevado.

A las 48 h, la paciente empezó a sufrir episodios de taquicardia y bradicardia; posteriormente, un deterioro del nivel de conciencia con fibrilación auricular y respuesta ventricular rápida, hasta producirse una parada cardiorrespiratoria con asistolia, de la que se recuperó gracias a las maniobras de reanimación cardiopulmonar avanzadas, atropina y adrenalina. Ingresó en la UVI con ventilación mecánica mediante traqueostomía, sufriendo dos episodios hipotensivos. Una nueva TC no mostró cambios respecto a la previa, evolucionando a una muerte encefálica a las 24 h. A pesar de la sospecha diagnóstica de una enfermedad de Chagas, la familia autorizó la donación, por lo que se realizó un doble trasplante renal, con profilaxis a los receptores. En el quirófano se advirtió una miocardiopatía dilatada no observada en la radiología simple. Con posterioridad se recibió un estudio serológico con inmunocromatografía negativa, ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) positiva y finalmente reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva para enfermedad de Chagas. El motivo del fallecimiento se atribuyó a una causa cardíaca. Los receptores