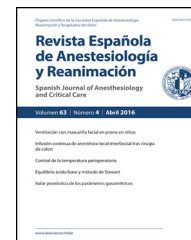




Revista Española de Anestesiología y Reanimación

www.elsevier.es/redar



CASO CLÍNICO

Encefalitis antirreceptores (a-NMDAR) en un paciente con ingesta aguda de metanfetanina: importancia del diagnóstico diferencial

O. Iriondo*, J. Zaldibar-Gerrikagoitia, T. Rodríguez, J.M. García y L. Aguilera

Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario de Basurto, Basurto, Vizcaya, España

Recibido el 8 de mayo de 2016; aceptado el 15 de septiembre de 2016

PALABRAS CLAVE

Enfermedades del Sistema nervioso central;
Encefalitis antirreceptor N-metil-D-aspartato;
Neuroinmuno-modulación;
Encefalitis límbica;
Metanfetanina;
Trastornos paranoides

KEYWORDS

Central nervous system diseases;
Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis;
Neuroimmune-modulation;
Limbic encephalitis;

Resumen Se describe el caso de un paciente de 19 años que ingresó en Urgencias de nuestro hospital con un cuadro de movimientos disautonómicos y desconexión del medio tras ingesta de anfetamina 4 días antes, evolucionando a un síndrome catatónico y finalmente a estatus epiléptico. El diagnóstico definitivo fue encefalitis por anticuerpos antirreceptores de NMDA, una inflamación límbica aguda de origen autoinmune en la que el diagnóstico y el tratamiento tempranos son clave en el pronóstico. En el caso descrito, las pruebas iniciales normales y el antecedente de intoxicación por metanfetanina hicieron que el diagnóstico se viera retrasado, pues la intoxicación por metanfetanina inhalada produce una clínica similar. Adicionalmente, esta intoxicación podría haber producido un estado inmunitario sobre el paciente y favorecer el desarrollo de la enfermedad.

© 2016 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Anti-NMDA (a-NMDAR) receptor encephalitis related to acute consumption of methamphetamine: Relevance of differential diagnosis

Abstract A 19-year-old male came to the Emergency Room of our hospital due to an episode of dystonic movements and disorientation 4 days after consuming methamphetamine, which evolved to a catatonic frank syndrome and eventually to status epilepticus. Definitive diagnosis was anti-NMDA receptor encephalitis, an acute inflammation of the limbic area of autoimmune origin in which early diagnosis and treatment are key elements for the final outcome. In this case, initial normal tests and previous methamphetamine poisoning delayed diagnosis, because

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: olatzi@gmail.com (O. Iriondo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2016.09.004>

0034-9356/© 2016 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Iriondo O, et al. Encefalitis antirreceptores (a-NMDAR) en un paciente con ingesta aguda de metanfetanina: importancia del diagnóstico diferencial. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2016.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2016.09.004>

Methamphetamine;
Paranoid disorders

inhaled-methamphetamine poisoning causes similar clinical symptoms to anti-NMDA receptor encephalitis. Methamphetamine poisoning may have caused an immune response in the patient, bringing on the progress of the pathology.

© 2016 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La encefalitis por anticuerpos antirreceptores NMDA (a-NMDAR), descrita por primera vez en 1997 como encefalitis límbica y cuyo origen autoinmune fue identificado en 2007 por Dalmau et al.¹, es una inflamación límbica producida por anticuerpos contra las subunidades NR1 y NR2 de los receptores NMDA.

Los pacientes con esta enfermedad, además de signos neurológicos como movimientos disautonómicos o convulsiones, pueden desarrollar síntomas psiquiátricos como ansiedad, insomnio, delirio, manía y paranoia, e incluso evolucionar a catatonía. Por otro lado, los pacientes que experimentan una intoxicación por anfetaminas pueden presentar síntomas psiquiátricos agudos como hiperactividad, irritabilidad, insomnio, confusión, paranoia y agresividad.

Las similitudes existentes entre la clínica de intoxicación por consumo de metanfetamina y la encefalitis a-NMDAR pueden dificultar y retrasar el diagnóstico de esta última. Nuestro caso es un ejemplo claro, pues la existencia de este antecedente y la ausencia de hallazgos patológicos en las pruebas iniciales de imagen y en el líquido cefalorraquídeo (LCR) retrasaron el diagnóstico y la instauración de medidas terapéuticas específicas.

Caso clínico

Paciente de 19 años, fumador y consumidor esporádico de anfetaminas, sin otros antecedentes médico-quirúrgicos de interés, que acudió al Servicio de Urgencias de nuestro hospital por 2 episodios de movimientos disautonómicos en hemicara y extremidad superior derecha junto con desconexión del medio y posterior recuperación del nivel de consciencia. Cuatro días antes de ingresar había consumido una gran cantidad de anfetaminas. En la analítica, el electrocardiograma y la tomografía axial computarizada craneal al ingreso no se observaron hallazgos patológicos. Con el diagnóstico de crisis parciales atribuido a la ingesta

de anfetaminas, fue ingresado en Neurología y tratado con ácido valproico. Al cuadro descrito se añadieron varios episodios de agitación, alucinaciones y cuadro confusional, tratado por Psiquiatría con olanzapina y traslado a su unidad. Durante los siguientes 12 días evolucionó a mutismo, verbigeraciones, fiebre, rigidez cérica y síndrome catatónico, por lo que fue trasladado a una unidad de cuidados intermedios y recibió tratamiento con benzodiacepinas (perfusión continua de diazepam 30 mg/24h durante 13 días). A su vez, se realizaron 7 sesiones de terapia electroconvulsiva, tratamiento indicado en el síndrome catatónico. La duración del estímulo máximo fue de 2,8 s, con una frecuencia entre 50-70 Hz y una impedancia máxima de 830 Ohm (tabla 1).

Durante la estancia en la Unidad de Cuidados Intermedios, y ante la falta de mejoría clínica, se realizaron pruebas diagnósticas para descartar que la causa fuera de origen infeccioso, vírico u orgánico. En la primera punción lumbar, así como en el resto de las pruebas realizadas –analítica general, marcadores de infección, resonancia magnética nuclear cerebral y electroencefalograma (EEG)– no se objetivaron hallazgos patológicos. Se completó el estudio con marcadores tumorales, metales pesados, etilenglicol, serología (*Borrelia*, brucelosis, herpes, CMV) y porfiria, siendo estos negativos.

El paciente permaneció ingresado en la Unidad de Cuidados Intermedios durante 13 días, sin mejoría clínica, siendo necesaria la administración de un segundo anticonvulsivante (fenitoína 1 g dosis de carga y 100 mg/8 h ajustado a niveles en sangre), sin efecto. Se realizó un nuevo EEG, que puso de manifiesto actividad de tipo epileptiforme moderada-severa, por lo que se añadió un tercer anticonvulsivante (levetiracetam 1.500 mg/12 h) (fig. 1). Ante la ausencia de mejoría clínica, se valoró la posibilidad de que la causa fuera una encefalitis de origen autoinmune. Dado que el laboratorio de nuestro hospital no tiene la posibilidad de analizar este tipo de muestras, se extrajo una nueva muestra y se envió a un laboratorio externo.

Con el diagnóstico de estado epiléptico, ingresó en nuestra Unidad de Cuidados Intensivos con el objetivo de inducir

Tabla 1 Terapia electroconvulsiva recibida

Valores	Primera sesión	Segunda sesión	Tercera sesión	Cuarta sesión	Quinta sesión	Sexta sesión	Séptima sesión
Pulso, ms	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Frecuencia, Hz	50	50	50	50	50	50	70
Duración, s	2,2	2,2	2,8	2,8	2,8	2,2	2,4
Corriente, A	0,91	0,92	0,91	0,91	0,92	0,90	1,00
Carga máxima, mC	204,9	205,2	256,0	255,4	256,6	202,3	306,2
Impedancia estática, Ohm	590	570	700	650	630	830	590

Cómo citar este artículo: Iriando O, et al. Encefalitis antirreceptores (a-NMDAR) en un paciente con ingesta aguda de metanfetamina: importancia del diagnóstico diferencial. Rev Esp Anestesiología y Reanimación. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2016.09.004>



Figura 1 Imagen de electroencefalograma en la que se observa un trazado de vigilia con ojos cerrados formado por ritmo alfa occipital a 10 Hz, junto con periodos de ondas delta agudas indicativas de actividades epileptiformes.

un coma. Se realizó intubación orotraqueal y coma farmacológico utilizándose tiopental (5 mg/kg/h), midazolam (entre 5-7 mg/h) y propofol (hasta 7 mg/kg/h), que se mantuvieron 48 h. Se monitorizó con BIS y se comprobó la situación de *burst supression* con EEG. A las 72 h de suspensión de la medicación, el paciente presentaba un nivel de conciencia de E1VtM1 en la escala de Glasgow, con pupilas medias reactivas. En el EEG de control se objetivó estado epiléptico, siendo necesario un segundo coma inducido con tiopental (5 mg/kg/h) y midazolam (7 mg/h) durante 48 h, con confirmación de *burst supression* en el EEG diario.

Al tercer día de ingreso en nuestra unidad comenzó con febrícula y elevación de marcadores de infección, por lo que fue tratado con antibioticoterapia (amoxicilina-ácido clavulánico 1 g/8 h durante 8 días). Todos los cultivos extraídos (urocultivo, hemocultivo y aspirado traqueal) fueron negativos. Se realizó una nueva punción lumbar, con presencia de proteinorraquia y resultado negativo para hongos, cultivo aerobio, micobacterias, cultivo viral y PCR (virus varicela zóster, TBC y herpes). En el análisis anatomopatológico del LCR destacaba un ligero componente inflamatorio de predominio linfocitario, inexistente en las punciones lumbares anteriores, negativo para células malignas (tabla 2). Se envió nuevamente una muestra para análisis de enfermedades autoinmunes al laboratorio de referencia y se inició corticoterapia.

Durante este periodo, el paciente fue trasladado a su país de origen a petición de su familia. A los 7 días del traslado, el hospital receptor confirmó la positividad en el LCR para

anticuerpos a-NMDAR, compatible con encefalitis a-NMDAR. El laboratorio externo al que habíamos remitido las muestras de LCR nos confirmó 2 días más tarde estos resultados.

Tras recibir tratamiento en el hospital receptor con inmunoterapia y corticoterapia, el paciente pudo ser dado de alta de la Unidad de Cuidados Intensivos para continuar los cuidados de rehabilitación en un centro especializado.

Discusión

Se desconoce la incidencia exacta de la encefalitis por a-NMDAR. Gable et al. realizaron un estudio con 79 pacientes con encefalitis, donde identificaron un total de 32 pacientes con encefalitis a-NMDAR, es decir, un 40%². Hasta el 80% de los casos se observa en mujeres. Dalmau et al.¹ demostraron que hasta en el 59% se asocia a un tumor, siendo el más frecuente el teratoma ovárico, y el teratoma testicular en los hombres.

En la encefalitis a-NMDAR, los anticuerpos actúan contra las subunidades provocando una pérdida de la función de estos y, secundariamente, una disminución de la inhibición de ácido- γ -aminobutírico en el córtex prefrontal, una liberación excesiva de acetilcolina y un aumento de la transmisión glutamínérgica en el córtex prefrontal de los receptores no NMDA¹. Es por ello que puede presentarse con diferentes manifestaciones psiquiátricas³. Estas incluyen ansiedad, insomnio, delirio, manía y paranoia⁴. Los síntomas pueden

Tabla 2 Resultado de muestras de LCR

Parámetro	Valores de referencia	Primera muestra LCR	Segunda muestra LCR
<i>Aspecto</i>		Hemorrágico	Claro
<i>Glucosa, mg/dL</i>	50-80	74	110
<i>Proteínas totales, mg/dL</i>	15-40	347,5	39,2
<i>ADA, U/L</i>	< 10	3,5	2,9
<i>Hematíes/uL</i>		220.000	95
<i>Leucocitos/uL</i>		85	25
Polimorfonucleares, %		38,8	10
Mononucleares, %		61,2	90
<i>Tinción auramina</i>		Negativo	Negativo
<i>Cultivo de micobacterias</i>		Negativo	Negativo
<i>Tinción de Gram</i>		Negativo	Negativo
<i>Cultivo aerobio</i>		Negativo	Negativo
<i>Cultivo de hongos</i>		Negativo	Negativo
<i>Cultivo viral</i>		Negativo	Negativo
<i>ADN virus varicela zóster (PCR)</i>		Negativo	Negativo
<i>ADN herpes simple</i>		Negativo	Negativo
<i>Detección Mycobacterium tuberculosis (PCR)</i>		Negativo	Negativo

evolucionar a catatonia, como ocurrió con posterioridad en nuestro enfermo.

Han sido descritos síntomas neurológicos como movimientos distónicos y disautonómicos, discinesias, inestabilidad autonómica (arritmias, hipertermia, hipertensión), alteración del nivel de consciencia y convulsiones^{4,5}. Nuestro paciente presentó inicialmente un cuadro de convulsiones (descritas hasta en un 70% de los casos) y evolucionó a un estado epiléptico, que únicamente se da en un 6% de las ocasiones².

El LCR inicial es patológico hasta en el 80% de los casos; en el resto de los pacientes, inicialmente es normal, evolucionando a LCR patológico a lo largo de la enfermedad. En nuestro caso, la primera muestra de LCR fue normal y las 2 posteriores fueron patológicas, como ocurre en el 20% restante. Entre los hallazgos más frecuentes en el LCR están una moderada pleocitosis linfocitaria, niveles de proteína normales o discretamente aumentados y, en un 60%, bandas oligoclonales específicas¹.

Como se demostró en nuestro paciente, la resonancia magnética nuclear cerebral puede ser normal hasta en el 50% de los casos. En el 50% restante, de forma transitoria, en el corte T2 se puede observar hiperintensidad en hipocampo, córtex cerebral o cerebeloso, regiones frontobasales o tisuulares, ganglios basales, tronco del encéfalo y, de forma menos frecuente, en la médula espinal. Pueden estar acompañados de realce de contraste en las áreas meníngeas afectadas⁵.

El EEG es patológico en solo el 21% de los casos, destacando ondas lentas generalizadas o predominantemente frontotemporales⁶. En 2012 Schmitt et al. identificaron un patrón EEG llamado *extreme delta brush*, caracterizado por ondas parecidas a las observadas en recién nacidos prematuros. Este patrón se asocia con una prolongación de la enfermedad⁷. Nuestro paciente no presentó este patrón.

El diagnóstico definitivo es la identificación de anticuerpos a-NMDAR en el LCR. El diagnóstico diferencial debería hacerse con otras encefalitis⁴.

El tratamiento se realiza con corticoterapia, inmunoterapia o plasmaféresis. En los casos relacionados con la presencia de tumor, será necesaria la intervención quirúrgica para su exéresis. Será necesario también, durante la enfermedad, un tratamiento de soporte para los diferentes síntomas⁶.

En varios casos, el uso de terapia electroconvulsiva ha demostrado mejorar los síntomas psicóticos y catatónicos en pacientes con encefalitis a-NMDAR que hayan respondido mal al tratamiento inicial y tras descartar contraindicaciones como estado epiléptico, arritmias, inestabilidad hemodinámica o respiratoria, o sepsis. El mecanismo, aunque incierto, parece relacionado con un aumento de ARNm de la subunidades NR2A y NR2B del receptor NMDA⁸. En nuestro caso, se realizó la terapia electroconvulsiva con base en la sospecha de un cuadro catatónico, obteniendo una discreta mejoría clínica.

En un 50% de los casos se observa una recuperación completa, como ocurrió en este caso, pero un 25% sufre daños neurológicos graves e incluso fallece un 4%⁶.

El diagnóstico y un tratamiento temprano son clave en el pronóstico del paciente⁶. En esta ocasión, las pruebas iniciales normales y el antecedente de intoxicación por metanfetamina al que atribuimos erróneamente la clínica inicial hicieron que el diagnóstico se viera retrasado, dado que la intoxicación con metanfetamina puede provocar síntomas psiquiátricos agudos como hiperactividad, irritabilidad, insomnio, confusión, paranoia y agresividad, similares a los de la encefalitis a-NMDAR⁹.

Por otro lado, se conoce que los radicales libres generados por el consumo de metanfetamina alteran la inmunidad, provocando daño en las mitocondrias de los linfocitos T y, por tanto, ocasionando la disfunción de estas. Esto conlleva un aumento en la incidencia de infecciones, neoplasias y enfermedades autoinmunes en consumidores de dicho psicoestimulante¹⁰.

En nuestro enfermo, teniendo en cuenta estos datos y que el paciente no cumplía ningún otro factor que favoreciese

el desarrollo de un encefalitis a-NMDAR (no presencia de tumoración, entre otros), sospechamos que la intoxicación por metanfetanina podría haber facilitado el desarrollo de la encefalitis a-NMDAR.

A modo de conclusión, este caso pone de manifiesto la importancia del diagnóstico diferencial temprano para evitar demoras en medidas terapéuticas específicas. Los antecedentes de ingesta de metanfetanina y la ausencia de hallazgos patológicos en las pruebas iniciales y el LCR nos orientaron hacia una intoxicación, aunque las pruebas y la evolución posterior confirmaron una encefalitis por a-NMDAR. La encefalitis a-NMDAR debería ser considerada en el diagnóstico diferencial de las encefalitis con un diagnóstico no evidente.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

Este trabajo no ha sido financiado por ninguna beca o ayuda.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés en relación con el caso presentado.

Bibliografía

1. 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.
2. 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.
3. Moghaddam B, Adams B, Verma A, Daly D. Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: A novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *J Neurosci.* 1997;17:2921–7.
4. 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.
5. Schmiedeskamp M, Cariga P, Ranta A. Anti-NMDA-receptor autoimmune encephalitis without neoplasm: A rare condition? *N Z Med J.* 2010;123:67–71.
6. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armagué T, Glaser C, Izuka T, et al. Treatment and prognosis factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: An observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2013;12:157–65.
7. 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.
8. Matsumoto T, Matsumoto K, Kobayashi T, Kato S. Electroconvulsive therapy can improve psychotic symptoms in anti-NMDA-receptor encephalitis. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2012;66:242–3.
9. Nash JF, Yamamoto BK. Methamphetamine neurotoxicity and striatal glutamate release: Comparison to 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *Brain Res.* 1992;581:237–43.
10. Potula R, Hawkins BJ, Cenna JM, Fan S, Dykstra H, Ramirez SH, et al. Methamphetamine causes mitochondrial oxidative damage in human T lymphocytes leading to functional impairment. *J Immunol.* 2010;185:2867–76.