

Respuesta clínica rápida y espectacular a plasmaféresis en un caso pediátrico de encefalitis anti-NMDA

Noemí Núñez-Enamorado, Ana Camacho-Salas, Sylvia Belda-Hofheinz, Cristina Cordero-Castro, Rogelio Simón-De las Heras, Rosana Saíz-Díaz, Francisco J. Martínez-Sarriés, Beatriz Martínez-Menéndez, Francesc Graus

Unidad de Neurología Infantil, Servicio de Neurología (N. Núñez-Enamorado, A. Camacho-Salas, C. Cordero-Castro, R. Simón-De las Heras); Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Servicio de Pediatría (S. Belda-Hofheinz); Servicio de Neurología, Sección de Epilepsia (R. Saíz-Díaz); Hospital 12 de Octubre. Servicio de Neurología Infantil; Hospital de Getafe (F.J. Martínez-Sarriés, B. Martínez-Menéndez); Madrid. Servicio de Neurología (F. Graus); Hospital Clínic; Barcelona, España.

Correspondencia:

Dra. Noemí Núñez Enamorado.
Neurología Infantil. Hospital Universitario 12 Octubre. Avda. Andalucía, s/n. E-28041 Madrid.

Fax:

+34 913 908 000.

E-mail:

noenu_enamorado@yahoo.es

Aceptado tras revisión externa:
10.02.12.

Cómo citar este artículo:

Núñez-Enamorado N, Camacho-Salas A, Belda-Hofheinz S, Cordero-Castro C, Simón-De las Heras R, Saíz-Díaz R, et al. Respuesta clínica rápida y espectacular a plasmaféresis en un caso pediátrico de encefalitis anti-NMDA. Rev Neurol 2012; 54: 420-4.

© 2012 Revista de Neurología

Introducción. La encefalitis autoinmune contra receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) se diagnostica cada vez con mayor frecuencia en la edad pediátrica. Debe sospecharse en niños con sintomatología psiquiátrica, encefalopatía, movimientos anormales o crisis epilépticas. Los casos paraneoplásicos son menos frecuentes que en adultos.

Caso clínico. Niño de 2,5 años con cuadro encefalopático subagudo que comenzó con crisis epilépticas seguidas de alteraciones del comportamiento, regresión neurológica, discinesias e insomnio. El estudio del líquido cefalorraquídeo fue normal, en la resonancia magnética craneal existía una lesión periventricular focal y captación leptomenígea difusa y los electroencefalogramas seriados revelaron una actividad delta de gran amplitud intercalada con actividad epileptiforme intercrítica generalizada. Recibió tratamiento empírico con altas dosis de corticoides e inmunoglobulinas intravenosas sin respuesta. Tras demostrarse la positividad de anticuerpos contra el receptor NMDA se inició la plasmaféresis, con la que experimentó una mejoría rápida y espectacular. Tras más de 18 meses de seguimiento, sus secuelas se limitan a leves alteraciones conductuales y del lenguaje. No ha presentado recaídas ni ha precisado ningún tratamiento de mantenimiento.

Conclusiones. La encefalitis anti-NMDA es un trastorno tratable y, ocasionalmente, el primer indicio de una neoplasia subyacente, por lo que su reconocimiento y tratamiento precoz es fundamental. El tratamiento de las formas no paraneoplásicas se basa en la inmunoterapia: glucocorticoides, inmunoglobulinas intravenosas, plasmaféresis e inmunosupresores. La plasmaféresis puede inducir una mejoría rápida y espectacular.

Palabras clave. Anticuerpos antirreceptor NMDA. Encefalitis anti-NMDA. Inmunodiagnóstico. Plasmaféresis. Receptores NMDA. Síndrome paraneoplásico.

Introducción

La encefalitis autoinmune asociada a anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) se diagnostica cada vez con mayor asiduidad en niños [1-3]. Los casos pediátricos, respecto a los de adultos, son con menor frecuencia paraneoplásicos, especialmente en los varones en los que es excepcional encontrar un tumor. El diagnóstico diferencial es amplio e incluye particularmente las encefalitis víricas. Es fundamental su reconocimiento precoz por ser una enfermedad tratable y, ocasionalmente, el primer indicio de una neoplasia subyacente. Presentamos el caso de un niño de 2 años y medio de edad con un cuadro no paraneoplásico que respondió espectacularmente a plasmaféresis. Revisamos la bibliografía, especialmente el papel de la plasmaféresis en el tratamiento de la encefalitis anti-NMDA.

Caso clínico

Niño de 2 años y medio llevado a urgencias por presentar crisis epilépticas focales motoras en el hemi-

cuerpo derecho. No tenía antecedentes médicos de interés salvo faringoamigdalitis febril 15 días antes. La tomografía computarizada craneal urgente sin contraste, analítica y punción lumbar fueron normales, y el electroencefalograma (EEG) mostraba un enlentecimiento hemisférico izquierdo sin actividad epileptiforme. Se inició tratamiento con ácido valproico. En las siguientes 48 horas se observaron cambios de carácter sutiles, rabietas inmotivadas, somnolencia, discinesias orofaciales y movimientos coreodistónicos en el miembro superior derecho con un menor uso de éste.

Se completó el estudio con perfil autoinmune, microbiológico y una segunda punción lumbar, que resultaron normales. El EEG continuaba con enlentecimiento hemisférico izquierdo sin actividad epileptiforme. Una resonancia magnética (RM) craneal mostró una pequeña lesión hiperintensa en secuencias T₂ y FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*) en la sustancia blanca periatral occipital derecha. Dada la mala evolución clínica del niño y ante la sospecha de encefalitis autoinmune, se inició tratamiento con metilprednisolona intravenosa el día 7 de evolución (30 mg/kg/día) durante cinco días con

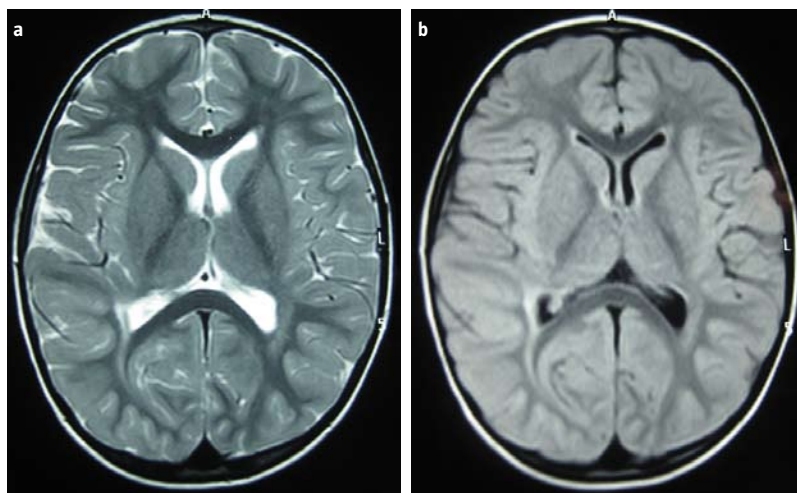
posterior pauta descendente, y fue trasladado a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos de nuestro centro. A pesar del tratamiento, presentó una involución neurológica profunda con pérdida incluso del control cefálico de la succión o deglución, de manera que precisó alimentación por sonda nasogástrica. En su peor momento el paciente mantenía los ojos abiertos, pero no fijaba ni seguía con la mirada, no emitía lenguaje ni interaccionaba con el explorador y persistían los movimientos coreicos y discinesias orofaciales. Era reseñable un insomnio pertinaz, con escasas horas de sueño y despertares muy frecuentes en los que predominaba una agitación motora extrema. Presentó picos febriles asépticos de perfil disautonómico y no precisó soporte ventilatorio. Ante la ausencia de mejoría se inició tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (2 g/kg) el día 15, sin mejoría clínica evidente.

Las analíticas generales, función tiroidea, láctico y amonio, estudio de metabolopatías, microbiología, perfil de autoinmunidad y marcadores tumorales fueron todos negativos. Una tercera punción lumbar fue normal, con un índice de inmunoglobulina G (IgG) de 0,60. Las bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo (LCR) resultaron positivas y negativas en suero. Los resultados microbiológicos en el LCR también fueron negativos. Los EEG mostraron una actividad delta de gran amplitud mínimamente reactiva sobre la que se intercalaba una punta onda lenta generalizada de gran amplitud y aparición cuasi periódica sin correlato clínico. En la tercera semana se repitió la RM craneal, que demostró una captación leptomeníngea difusa y la ya mencionada alteración focal en la sustancia blanca periatral occipital derecha (Figura).

Como tratamiento sintomático se usaron antiepilépticos, benzodiacepinas y neurolépticos.

Una vez conocida la positividad de los anticuerpos antirreceptor NMDA en el LCR y suero, se realizó un cribado por imagen de tumores intraabdominales y testiculares que fue negativo. Tras la canalización de un acceso venoso central, se inició la plasmaféresis en el día 24. El paciente recibió un total de seis sesiones, en días alternos, con intercambio de 1,5 veces el volumen plasmático. La plasmaféresis fue bien tolerada y no hubo complicaciones mayores, salvo necesidades puntuales de expansión de volumen por hipotensión arterial. Desde la segunda sesión se produjo una mejoría clínica muy evidente; el insomnio fue el primer parámetro clínico en mejorar. Con las siguientes sesiones la mejoría fue espectacular, con recuperación consecutiva de funciones motoras, alimentación oral y desaparición de los movimientos anormales. Persistía una alteración del len-

Figura. Resonancia magnética craneal que muestra una lesión hiperintensa periatral occipital derecha en secuencias T₂ (a) y FLAIR (b).



guaje, con escasos bisílabos referenciales y una heminegligencia derecha. El paciente permaneció ingresado en cuidados intensivos 30 días. Los registros de EEG mejoraron hasta normalizarse. Al alta, tras seis semanas de ingreso, la exploración neurológica era normal, aunque presentaba leves alteraciones conductuales, de atención y lenguaje. En las semanas siguientes posteriores al alta se suspendieron de forma progresiva la prednisona, el levetiracetam y el haloperidol. Tras 18 meses de seguimiento el paciente no toma medicación y no ha experimentado ninguna recaída. Presenta un leve trastorno de comportamiento, caracterizado por una conducta oposicionista y déficit de atención y un retraso del lenguaje, por lo que acude al logopeda.

Discusión

La encefalitis anti-NMDA afecta a adultos jóvenes, preferentemente mujeres, y niños [1,3-6]. El 25-40% de los pacientes descritos son menores de 18 años [2,7-9]. El caso del paciente más joven publicado es el de un niño de 20 meses de edad [10].

La incidencia exacta es incierta, pero parece ser mayor que el resto de encefalitis autoinmunes asociadas a anticuerpos específicos [11]. Un estudio realizado en el Reino Unido la sitúa como la segunda causa más frecuente de encefalitis inmunomediada, sólo superada por la encefalomielitis aguda

diseminada, y alcanza una frecuencia del 4% entre todas las causas de encefalitis [12]. Su asociación con un tumor, habitualmente un teratoma ovárico, es dependiente de la edad, el sexo y el grupo étnico [1,2,11,13]. En los niños raramente se asocia a un tumor: menos del 10% de las niñas menores de 14 años tienen un teratoma y es excepcional en niños varones. Existe en la bibliografía un único caso de un niño de 3 años asociado a neuroblastoma [14].

La patogenia y clínica se relacionan directamente con la existencia de anticuerpos del tipo IgG1 o IgG3 contra la subunidad NR1 del receptor NMDA. Se postula que estos anticuerpos reducen la expresión de los receptores NMDA y provocan una inactivación predominante de neuronas gabérgicas y desinhibición de vías excitatorias [1,3,15]. La reversibilidad de la enfermedad sugiere una disfunción neuronal inmune más que una degeneración irreversible [16]. En este aspecto el cuadro es muy similar al causado por la fenciclidina, antagonista del receptor NMDA, donde la clínica se correlaciona con la concentración del fármaco. De igual modo, los títulos de anticuerpos, principalmente en el LCR, se correlacionan estrechamente con el perfil y la gravedad de los síntomas [1,3].

Es muy característico que la clínica se desarrolle en fases de una manera predecible [3,4]; es típico que la presentación de síntomas y la recuperación ocurran en direcciones opuestas [13].

El cuadro clínico en los niños es superponible a los adultos, aunque con leves diferencias [2]. Se comunica una mayor incidencia de síntomas prodrómicos inespecíficos, tales como fiebre, cefalea, cuadro catarral [4], etc., pero son pocos los pacientes con evidencia microbiológica de infección [9,15,17]. La fase precoz se caracteriza por clínica neuropsiquiátrica –que en los niños puede manifestarse (tal es el caso de nuestro paciente) como cambios comportamentales, rabietas, agitación o agresividad– [2]. Se sigue de crisis epilépticas y movimientos anormales como discinesias, corea, distonía o incluso cata-tonía [8]. Posteriormente, aparece deterioro del lenguaje, encefalopatía, disautonomía e hipoventilación; estas últimas son menos frecuentes en niños [2]. Resulta muy característico que la somnolencia sea un síntoma precoz, mientras que el insomnio aparece tardíamente. Especial interés tiene que el insomnio fuera el primer síntoma en mejorar en nuestro paciente tras el comienzo de la plasmaféresis.

El LCR puede mostrar en fases precoces una moderada pleocitosis linfocitaria en el 80% de los casos, que suele desaparecer posteriormente, y bandas oligoclonales de aparición tardía en un 60% de los pacientes [1,3].

Mientras que al inicio se puede encontrar actividad epileptiforme (aproximadamente en el 21% de casos) [18], en etapas posteriores es característica una actividad delta o theta de gran amplitud. Esta actividad, en menos del 6%, corresponde a actividad ictal [18,19].

La RM craneal es normal en el 50% de los casos, y en el resto muestra hiperintensidades inespecíficas en T₂ o FLAIR en el área cortical o subcortical [3]. También puede existir captación de contraste en las áreas afectadas o en las meninges [1].

El estudio de anticuerpos antirreceptor NMDA debe realizarse tanto en el suero como en el LCR. La seriación de títulos de anticuerpos, principalmente en el LCR, resultaría útil para valorar la respuesta al tratamiento [3]. Debería descartarse un tumor subyacente, principalmente teratoma ovárico o tumor testicular de células germinales. La baja frecuencia de otros tumores, menos del 2%, hace poco útil un cribado en otras regiones.

Aproximadamente el 75% de los pacientes se cura con mínimas o ninguna secuela, aunque la mejoría habitualmente ocurre en semanas o meses. Se estima una mortalidad aproximada del 4% y hasta un 20-25% de recaídas [1,2,4]. El tratamiento se focaliza en la extirpación del tumor si existe y en la inmunoterapia: corticoides, inmunoglobulinas y plasmaféresis de primera línea y rituximab y ciclofosfamida de segunda. El tratamiento precoz reduce los títulos de anticuerpos, mejora el pronóstico y disminuye las recaídas [1].

El curso clínico de nuestro paciente es típico de la enfermedad. La principal peculiaridad del caso radica en la inmediata mejoría clínica con la plasmaféresis, lo que sugiere que la reducción de los anticuerpos circulantes podría ser una intervención efectiva. Son varios los casos publicados de pacientes que responden rápidamente a plasmaféresis [5, 8,18,20,21]. Una respuesta igual de rápida se describe también en casos paraneoplásicos después de la extirpación del tumor [22]. Sin embargo, es difícil cuantificar el efecto de la plasmaféresis y su papel en la modificación del curso de la enfermedad, ya que muchos pacientes también reciben inmunoterapia simultánea y además el curso natural suele ser favorable. La evidencia sobre su eficacia es limitada. Resulta difícil determinar el plan óptimo de tratamiento o el momento más apropiado para iniciar la plasmaféresis con respecto a los otros tratamientos inmunosupresores.

Debido al gran volumen de distribución de la IgG, se precisarían entre cinco y seis sesiones de plasmaféresis para reducir el título de anticuerpos [23]. Deberían programarse cada 24-48 horas para

permitir el equilibrio de los anticuerpos entre los espacios intra y extravascular y entre el plasma y el LCR [24]. Por todo ello, parece que la terapia óptima incluiría cinco o seis sesiones en días alternos.

Pham et al [25] publican una serie de nueve casos de encefalitis anti-NMDA que recibieron plasmaféresis como tratamiento de primera o segunda línea. De los cuatro pacientes que mejoraron, tres lo hicieron gradualmente en semanas o meses y sólo un caso mejoró tras el tercer ciclo. Los pacientes que recibieron inmunoglobulinas después de la plasmaféresis evolucionaron mejor que los que las recibieron antes. Las principales complicaciones derivadas de la técnica, hasta un 11%, fueron fundamentalmente eventos hipotensivos.

El beneficio de la inmunoterapia en la encefalitis anti-NMDA es indiscutible, y la plasmaféresis podría tener un papel relevante. Aunque no existen ensayos que permitan determinar el algoritmo terapéutico óptimo en los casos no paraneoplásicos, parece lógico comenzar por las terapias menos agresivas: corticoides e inmunoglobulinas. Sin embargo, cuando no existe respuesta las siguientes opciones serían plasmaféresis, rituximab o ciclofosfamida. Podría considerarse que la plasmaféresis, por su dificultad técnica y perfil de complicaciones, no es la terapia más apropiada en estos pacientes, que habitualmente presentan agitación y disautonomía [1]. No obstante, si se realiza en unidades de cuidados intensivos con experiencia en la técnica, la plasmaféresis podría ser más segura y tener menos efectos secundarios a largo plazo que otros tratamientos inmunosupresores de segunda línea. Son necesarios futuros estudios que aporten un mayor conocimiento sobre la utilidad y condiciones de uso de la plasmaféresis en la encefalitis anti-NMDA: momento óptimo de aplicación, frecuencia, volumen y duración de los recambios plasmáticos.

Bibliografía

- 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.
- Flanagan 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.
- Irani SR, Bera K, Waters P, Zuliani L, Maxwell S, Zandi MS, et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain* 2010; 133: 1655-67.
- 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.
- Poloni C, Korff CM, Ricotti V, King MD, Perez ER, Mayor-Dubois C, et al. Severe childhood encephalopathy with dyskinesia and prolonged cognitive disturbances: evidence for anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: e78-82.
- Herrero S, Guerrero L, Gámez G, Fernández 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.
- Odriozola M, Galé I, López J, Monge L, García JP, Madurga P, et al. Encefalitis antirreceptor de NMDA en un niño de 4 años. *Rev Neurol* 2011; 53: 58-60.
- Schimmel M, Bien 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.
- Baltagi SA, Shoykhet M, Felmet K, Kochanek PM, Bell MJ. Neurological sequelae of 2009 influenza A (H1N1) in children: a case series observed during a pandemic. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11: 179-84.
- Wong-Kissel LC, Ji T, Renaud DL, Kotagal S, Patterson MC, Dalmau J, et al. Response to immunotherapy in a 20-month-old boy with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 2010; 74: 1550-1.
- Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2008; 7: 327-40.
- 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.
- 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.
- Lebas A, Husson B, Didelot A, Honnorat J, Tardieu M. Expanding spectrum of encephalitis with NMDA receptor antibodies in young children. *J Child Neurol* 2010; 25: 742-5.
- Lizuka T, Sakai F, Ide T, Monzen T, Yoshii S, Dalmau J, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology* 2008; 70: 504-11.
- Vincent A, Bien CG, Irani SR, Waters P. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet Neurol* 2011; 10: 759-72.
- Gable MS, Gavali S, Radner A, Tilley DH, Lee B, Dyner L, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: report of ten cases and comparison with viral encephalitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28: 1421-9.
- Kirkpatrick MP, Clarke CD, Sonmez Turk HH, Abou-Khalil B. Rhythmic delta activity represents a form of nonconvulsive status epilepticus in anti-NMDA receptor antibody encephalitis. *Epilepsy Behav* 2011; 20: 392-4.
- Johnson N, Henry C, Fessler AJ, Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis causing prolonged nonconvulsive status epilepticus. *Neurology* 2010; 75: 1480-2.
- Agrawal S, Vincent A, Jacobson L, Milford D, Gupta R, Wassmer E. Successful treatment of anti N-methyl-D-aspartate receptor limbic encephalitis in a 22-month old child with plasmapheresis and pharmacological immunomodulation. *Arch Dis Child* 2010; 95: 312.
- Smith JH, Dhamija R, Moseley BD, Sandroni P, Lucchinetti CF, Lennon VA, et al. N-methyl-D-aspartate receptor autoimmune encephalitis presenting with opsoclonus-myoclonus: treatment response to plasmapheresis. *Arch Neurol* 2011; 68: 1069-72.
- Sabin TD, Jednacek JA, Staats PN. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 26-2008. A 26-year-old woman with headache and behavioral changes. *N Engl J Med* 2008; 359: 842-53.
- Okafor C, Ward DM, Mokrzycki MH, Weinstein R, Clark P, Balogun RA. Introduction and overview of therapeutic apheresis. *J Clin Apher* 2010; 25: 240-9.
- Balogun RA, Kaplan A, Ward DM, Okafor C, Burns TM, Torloni AS, et al. Clinical applications of therapeutic apheresis. *J Clin Apher* 2010; 25: 250-64.
- Pham H, Daniel-Johnson J, Stotter B, Stephens H, Schwartz J. Therapeutic plasma exchange for the treatment of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Clin Apher* 2011; 26: 320-5.

Fast and spectacular clinical response to plasmapheresis in a paediatric case of anti-NMDA encephalitis

Introduction. Autoimmune encephalitis against N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors is being diagnosed more and more frequently in the paediatric age. It should be suspected in children with psychiatric symptoms, encephalopathy, abnormal movements or epileptic seizures. Paraneoplastic cases are less frequent than in adults.

Case report. We report the case of a boy, 2.5 years of age, with subacute encephalopathic signs and symptoms and epileptic seizures followed by behaviour disorders, neurological regression, dyskinesias and insomnia. Results of a cerebrospinal fluid study were normal, the magnetic resonance scan of the head revealed a focal periventricular lesion and diffuse leptomeningeal uptake; moreover, the serial electroencephalograms showed high-amplitude delta activity interspersed with generalised intercritical epileptiform activity. The patient was given empirical treatment with high doses of corticoids and intravenous immunoglobulins with no response. After showing up positive for antibodies against the NMDA receptor, plasmapheresis was begun, which led to his swift and spectacular recovery. After more than 18 months' follow-up, his sequelae are limited to mild behavioural and language alterations. He has had no relapses and has not needed any kind of maintenance treatment.

Conclusions. Anti-NMDA encephalitis is a treatable disorder and, sometimes, the first evidence of an underlying neoplasia, which makes its early recognition and treatment essential. Treatment of the non-paraneoplastic forms are based on immunotherapy: glucocorticoids, intravenous immunoglobulins, plasmapheresis and immunosuppressants. Plasmapheresis can bring about a fast, spectacular improvement.

Key words. Anti-NMDA encephalitis. Anti-NMDA receptor antibodies. Immunodiagnosis. NMDA receptors. Paraneoplastic syndromes. Plasmapheresis.