

Atrofia cortical reversible secundaria a encefalitis por anticuerpos antirreceptor de NMDA

Antonio Bravo-Oro, Danae Acosta-Yebra, Ilse P. Grimaldo-Zapata, Guillermo Reyes-Vaca

Introducción. La encefalitis por anticuerpos antirreceptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) inicialmente se describió como un síndrome paraneoplásico asociado a teratoma de ovario, pero cada vez con más frecuencia se han ido publicando casos en mujeres jóvenes y niños como un cuadro encefalopático autoinmune secundario en el 40-50% de los casos a un proceso viral. Clínicamente, se caracteriza por un cuadro progresivo de manifestaciones psiquiátricas, crisis convulsivas, discinesias y disautonomías. Un hallazgo neurorradiológico poco comunicado es la atrofia cortical reversible, de la cual se desconoce su mecanismo.

Caso clínico. Niña que a los 6 años comenzó con crisis convulsivas focales, con electroencefalograma epileptógeno y tomografía de cráneo inicial normal. Se inició tratamiento anticonvulsivo. A las tres semanas aparecieron nuevas crisis convulsivas, manifestaciones psiquiátricas y alteraciones en el ciclo de sueño-vigilia. Ante la sospecha de encefalitis por anticuerpos antirreceptor de NMDA, éstos se determinaron en el suero y el líquido cefalorraquídeo con resultado positivo. Resonancia magnética durante el ingreso con atrofia cortical generalizada. Oncología Pediátrica descartó asociación a tumores. A los dos años del cuadro, con la paciente libre de crisis convulsivas, una valoración neuropsicológica mostró la afectación de funciones ejecutivas y una resonancia magnética de control evidenció la recuperación de la atrofia cortical.

Conclusión. El mecanismo de la atrofia cortical reversible se desconoce, pero en pacientes con encefalitis por anticuerpos antirreceptor de NMDA podría ser directamente proporcional a la cantidad de anticuerpos circulantes y el tiempo de exposición a éstos en la corteza cerebral. Es muy importante el diagnóstico temprano y el inicio de inmunomodulación.

Palabras clave. Anticuerpos antirreceptor de NMDA. Atrofia cortical reversible. Encefalitis. Funciones cognitivas. Resonancia magnética. Valoración neuropsicológica.

Introducción

La encefalitis por anticuerpos antirreceptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) es una entidad clínica caracterizada por un cuadro rápidamente progresivo de manifestaciones psiquiátricas, crisis convulsivas, discinesias y disautonomías [1,2]. Inicialmente, se describió como un síndrome paraneoplásico asociado a teratoma de ovario, pero en años posteriores se ha ido dando a conocer con más frecuencia como una encefalopatía autoinmune secundaria a un proceso vírico, aunque en el 30-50% de los casos la etiología se desconoce. Se presenta con mayor frecuencia en niños y mujeres jóvenes sin asociación con tumores [2,3].

El diagnóstico se realiza por el curso clínico y se confirma con la determinación en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR) de anticuerpos antirreceptor de NMDA, específicamente anti-NR1 [4]. El tratamiento es a base de inmunomoduladores. La metilprednisolona, la inmunoglobulina intravenosa y

la plasmaféresis son los tratamientos considerados de primera línea. Si no hay respuesta clínica a los 10 días se utilizan (de segunda línea) la ciclofosfamida administrada en una dosis mensual o el rituximab semanal durante cuatro semanas. Si se produce respuesta clínica y los niveles de anticuerpos en el LCR disminuyen, para evitar recaídas (que se presentan en el 12% de los casos) se recomienda administrar azatioprina o micofenolato durante un año [3,4].

Los hallazgos en la resonancia magnética (RM) craneal son menos predecibles, y en la mayoría de los casos no muestran ninguna correlación con la clínica del paciente. Los hallazgos radiológicos que con más frecuencia se observan son lesiones hiperintensas en secuencias FLAIR y T₂ en varias regiones cerebrales [5].

A continuación describiremos la evolución clínica, neurorradiológica y neuropsicológica de una paciente pediátrica con encefalitis por anticuerpos antirreceptor de NMDA.

Facultad de Psicología; Universidad Autónoma de San Luis Potosí (I.P. Grimaldo-Zapata). Servicio de Neuropediatría (A. Bravo-Oro, D. Acosta-Yebra); Servicio de Neurorradiología (G. Reyes-Vaca); Hospital Central Doctor Ignacio Morones Prieto. San Luis Potosí, SLP, México.

Correspondencia:

Dr. Antonio Bravo Oro. Servicio de Neuropediatría. Hospital Central Doctor Ignacio Morones Prieto. Avda. Venustiano Carranza, 2395. CP 78290. San Luis Potosí, SLP, México.

E-mail:

antoniobravooro@hotmail.com

Agradecimientos:

Al Dr. Josep Dalmau y sus colaboradores, por su apoyo en el diagnóstico por medio de la determinación de los anticuerpos y por motivar a comunicar el caso.

Aceptado tras revisión externa: 09.04.15.

Cómo citar este artículo:

Bravo-Oro A, Acosta-Yebra D, Grimaldo-Zapata IP, Reyes-Vaca G. Atrofia cortical reversible secundaria a encefalitis por anticuerpos antirreceptor de NMDA. Rev Neurol 2015; 60: 447-52.

© 2015 Revista de Neurología

Caso clínico

Niña de 8 años, sin antecedentes de importancia, con un adecuado desarrollo escolar previo a la afección (que comenzó a los 6 años), con cuadro de dos crisis convulsivas focales complejas motoras en 24 horas, caracterizadas por movimientos tonicoclónicos en el hemicuerpo derecho. Se decidió su ingreso para el estudio de las crisis convulsivas. Se le realizaron un electroencefalograma (que evidenció una actividad anormal epileptógena frontal izquierda), una tomografía axial computarizada craneal simple y contrastada y un perfil bioquímico, con resultado normal. Se inició tratamiento farmacológico con ácido valproico (VPA) y se le dio el alta con cita para la realización de una RM craneal de forma ambulatoria.

A las tres semanas ingresó en urgencias por la presencia de una nueva crisis convulsiva de las mismas características que las previas, y los familiares informaron acerca de problemas para iniciar el sueño, cambios de conducta, irritabilidad y disminución del lenguaje expresivo. Se objetivó: LCR con 18 leucocitos/mm³, el 90% mononucleares; proteínas, 48 mg/dL; glucosa, 51,1 mEq/L; bandas oligoclonales positivas y reacción en cadena de la polimerasa negativa para herpes simple 1 y 2. En la RM craneal se observó atrofia corticosubcortical en forma generalizada y alteraciones en la intensidad de señal de la sustancia blanca periatral y periventriculares frontales bilaterales (Fig. 1).

Por el cuadro clínico se sospechó encefalitis por anticuerpos antirreceptor de NMDA. Se envió el LCR y el suero para determinación de anticuerpos, con resultado positivo en ambas muestras. La paciente fue valorada por Oncología Pediátrica, que efectuó una tomografía de tórax y abdomen. Se descartaron tumores asociados y los marcadores tumorales séricos (α -fetoproteína y fracción β de la hormona gonadotropina coriónica) resultaron negativos. Se inició tratamiento con bolos de 20 mg/kg/día de metilprednisolona en tres dosis; posteriormente, como mantenimiento, dosis de 1 mg/kg de prednisona vía oral. La paciente continuó con crisis convulsivas, por lo que al tratamiento se agregó topiramato. En este período desarrolló afasia mixta, discinesias orofaciales y agitación psicomotora que requirió la administración de risperidona. Debido a la progresión del cuadro, se suministró inmunoglobulina intravenosa en dosis de 2 g/kg dividida en dos días, sin mejoría del cuadro. Se comentó el caso con el Servicio de Reumatología, que decidieron comenzar con 10 mg/m²/semana de metotrexato vía oral, fraccionándolo de lunes a viernes,

4 mg/día de ácido fólico y dosis única de rituximab de 375 mg/m².

A la semana de la administración del nuevo esquema de inmunomodulación, la paciente ya no presentó crisis convulsivas, la agitación disminuyó y se controlaron las discinesias orofaciales. Tras 96 días de ingreso, se le dio el alta sin crisis convulsivas y sin agitación y con una mejoría en el ciclo de sueño-vigilia, pero requería asistencia para la alimentación, no mostraba una marcha autónoma y presentaba afasia mixta.

Se valoró a la paciente al mes del alta. Tenía una marcha autónoma y obedecía algunas órdenes sencillas, pero todavía no manifestaba lenguaje expresivo, por lo que fue remitida a terapia de lenguaje. A los seis meses del alta hospitalaria, la paciente presentó recuperación parcial de lenguaje expresivo, sin problemas de conducta y se mostró libre de crisis convulsivas. Recibió metotrexato por vía oral y ácido fólico durante un año, sin efectos adversos ni alteraciones en los sucesivos controles.

La paciente ha sido valorada anualmente por el Servicio de Oncología Pediátrica. Se le han realizado estudios anuales de niveles de marcadores tumorales y ecografía abdominal, con resultados normales a los dos años del inicio del cuadro.

Se le realizó una valoración neuropsicológica a los 18 meses del comienzo del cuadro. En la escala de inteligencia de Wechsler para niños IV, se halló un cociente intelectual global límite, donde la comprensión verbal y el razonamiento perceptual fueron las áreas más afectadas. En la prueba de la figura compleja de Rey-Osterrieth para niños, evidenció problemas de atención en los detalles, impulsividad en el trazo y dificultades en la ubicación espacial, con un retraso madurativo de un año. En el test de análisis de lectura y escritura (TALE) y matemáticas mostró lectura de 45 palabras/min, baja para la edad, con omisiones y problemas de comprensión; en escritura, problemas al dictado con disortografía y sin respetar espacios. En matemáticas sólo presentó problemas de cálculo mental. En la evaluación neuropsicológica de Luria inicial se señalaron problemas para identificar izquierda y derecha.

A los dos años del inicio del cuadro la paciente se encuentra libre de crisis convulsivas y el electroencefalograma de control es normal, por lo que se han suspendido de forma gradual los anticonvulsivos. Se efectuó una RM craneal de control. Llama la atención que la atrofia corticosubcortical observada en el primer estudio revirtió considerablemente, persistiendo la palidez de la sustancia blanca periatral y los cambios de señal periventricula-

Figura 1. Atrofia corticosubcortical en forma generalizada, lo que condiciona un incremento en la amplitud de los espacios subaracnoideos, surcos, sistema ventricular y espacios de Virchow-Robin que son más evidentes en las imágenes axial y coronal con secuencias de pulso FSE en T₂ y STIR, respectivamente. Hay alteraciones en la intensidad de señal de la materia blanca periatrinal y existen cambios de señal periventriculares frontales bilaterales que son visibles en las imágenes axiales potenciadas en FLAIR y en T₂. Con el gadolinio no se encontraron realces anormales en el encéfalo y las meninges (corte axial SE en T₁).

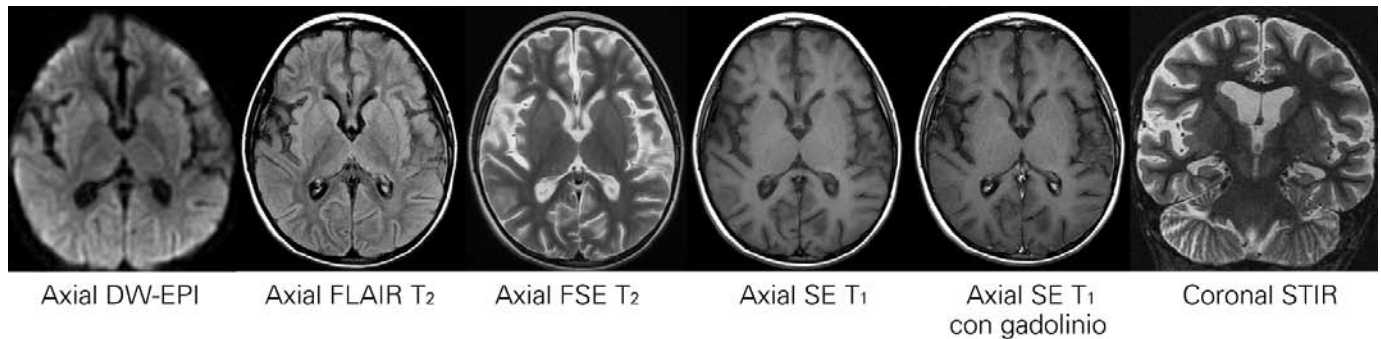
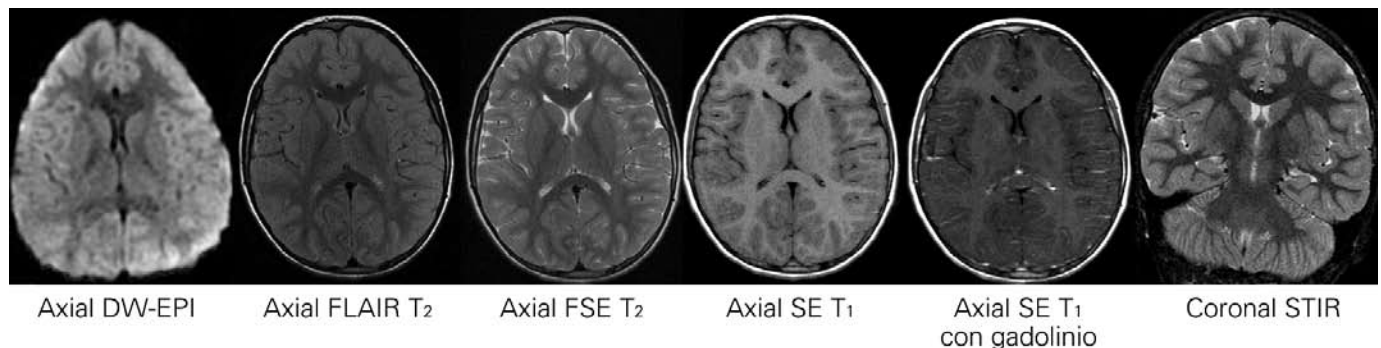


Figura 2. Llama la atención que la atrofia corticosubcortical revirtió de manera importante, disminuyendo la amplitud de los espacios subaracnoideos y el sistema ventricular que era visible en estudio previo (imágenes potenciadas en proyección axial FSE en T₂ y coronal en STIR). Persiste la palidez de la sustancia blanca periatrinal y los cambios de señal periventriculares frontales bilateralmente, que son visibles en las imágenes potenciadas en proyección axial en FLAIR y T₂. Hay disminución del volumen del giro hipocámpico izquierdo, que es evidente en las imágenes potenciadas STIR en proyección coronal, y con el gadolinio no se encontraron realces anormales en el encéfalo y las meninges (imágenes potenciadas en proyección axial SE en T₁).



res frontales bilaterales. Hay disminución del volumen del giro hipocámpico izquierdo (Fig. 2).

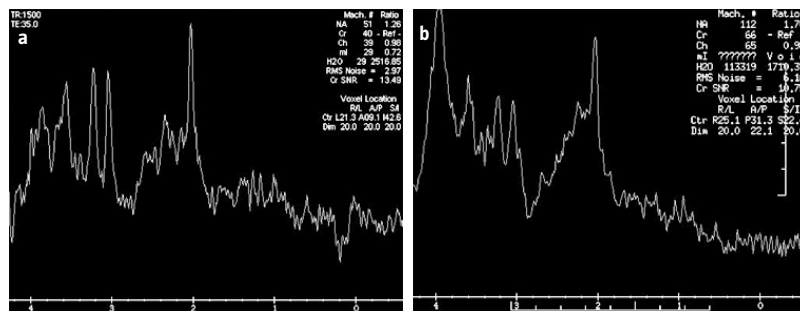
Las dos RM se practicaron en nuestro hospital con un equipo de 1,5 T y antena neurovascular de ocho canales. Se realizó volumetría del encéfalo con segmentación de la imagen basado en imágenes de difusión; se encontró un volumen encefálico en el primer estudio de 988,137 cm³ y en el estudio control a los dos años el volumen encefálico ha sido de 1.300,61 cm³. El estudio angiográfico llevado a cabo con secuencia de pulso TOF 3D muestra diferencia del calibre y número de ramas de las arterias cerebrales medias, cerebrales anteriores y posteriores, y es de mayor calibre en la de control, en comparación con el estudio realizado al ingreso. La espec-

troscopia de protones revela niveles bajos de picos de N-acetil-aspartato en el primer estudio, los cuales alcanzaron niveles normales en el control efectuado dos años después del tratamiento (Fig. 3).

Discusión

Se ha publicado que cerca del 50% de los pacientes con encefalitis antirreceptor de NMDA presentan anomalías neurorradiológicas, con predominio de las alteraciones en la sustancia blanca del lóbulo temporal como lesiones hiperintensas en FLAIR y T₂. Otras son menos frecuentes, como lesiones químicas, anomalías en la difusión en la ínsula, atro-

Figura 3. En la espectroscopia de protones realizada en el lóbulo temporal se observa en el estudio inicial niveles bajos de N-acetil-aspartato (a), que se recuperan en el estudio de control (b).



fia cerebral reversible en áreas temporal medial, frontotemporal y prefrontal, así como hipoperfusión en regiones mediofrontal, temporal y cerebelosa [5,6]. En estudios de tomografía por emisión de positrones con 18F-desoxiglucosa se han observado alteraciones en el gradiente del metabolismo de la glucosa, aumentado en regiones frontotemporales y disminuido en regiones occipitales, lo que se correlaciona con un cuadro clínico más grave en los pacientes que lo presentan [7,8].

En nuestra paciente fue muy evidente la atrofia corticosubcortical generalizada al comparar el análisis volumétrico del encéfalo efectuado en los dos estudios. Las alteraciones en la intensidad de señal de la sustancia blanca periatrinal y periventricular frontal bilateral detectadas se han descrito previamente, lo que explicaría los niveles bajos de N-acetil-aspartato hallados en el estudio inicial, pero al igual que la atrofia, recuperaron sus niveles normales en el estudio de control.

El mecanismo de la atrofia cerebral reversible sigue siendo desconocido. Se ha observado en otros trastornos nutricionales, alimentarios, tóxicos o metabólicos, en el alcoholismo crónico, en el síndrome de Cushing, síndrome de fatiga crónica y uso crónico de VPA y esteroides [9]. Nuestra paciente recibió dosis altas de esteroides al inicio y dosis bajas de mantenimiento durante un mes, y se administró VPA hasta un mes previo a la realización de la última RM craneal, en la que se objetivó la recuperación de la atrofia, por lo que no podemos considerar que la toma de estos fármacos haya sido la causa de la atrofia cerebral.

Estudios *in vitro* han demostrado que pacientes con anticuerpos anti-NR1 desarrollan una pérdida selectiva de receptores de NMDA de superficie y

sus respectivas funciones. El principal mecanismo patológico se da por la internalización de anticuerpos de inmunoglobulina G, subclases 1 y 3 [4,10]. A diferencia de lo observado en otros síndromes paraneoplásicos donde se desarrolla atrofia cerebral no reversible y déficit neurológico secundario, en los pacientes con encefalitis antirreceptor de NMDA no se ha hallado afección de receptores AMPA o GABA, ni de otras proteínas sinápticas, y la viabilidad de la neurona se encuentra preservada. Esto último se ha considerado la principal causa de la recuperación del volumen y de la funcionalidad cerebral [10].

Estudios realizados en cultivos neuronales expuestos a los anticuerpos antirreceptor de NMDA constataron que, después de eliminar los anticuerpos, los receptores recuperan su densidad normal, lo que hace pensar que la atrofia cerebral también podría ser directamente proporcional a la cantidad de anticuerpos circulantes y el tiempo de exposición a éstos en la corteza cerebral [11,12]. Esto obligó a considerar la posibilidad de que los anticuerpos se produjeran de forma periférica y que hubiera activación del sistema inmunológico en el sistema nervioso central (SNC). En el estudio de Martínez-Hernández et al se demostró que en este tipo de encefalitis no hay activación del complemento en el SNC, pero sí una importante presencia de células secretoras de anticuerpos CD138, que contribuirían a la producción intratecal de anticuerpos [13]. Ello explicaría por qué en algunos casos los tratamientos de primera línea como corticoesteroides, inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis no fueron eficaces, ya que no son capaces de eliminar los anticuerpos en el SNC. Se han empleado otros fármacos que, aunque no atraviesan la barrera hematoencefálica, en un 70% de los casos han producido mejoría clínica, como la ciclofosfamida, que disminuye la actividad de todas las células inflamatorias; el rituximab, que tiene efecto sobre los linfocitos B y previene la formación de células secretoras de anticuerpos; o el metotrexato, que es un inhibidor de la proliferación celular [13,14]. Una posibilidad terapéutica a considerar en pacientes refractarios a tratamientos de primera línea o con recaídas es el metotrexato por vía oral o intratecal, con el objetivo de disminuir de forma eficaz los anticuerpos producidos en el SNC [15,16].

Sería importante poder establecer en los pacientes una correlación entre los valores cuantitativos de los anticuerpos, cuadro clínico y tiempo de evolución antes del diagnóstico con las alteraciones observadas en los estudios de neuroimagen. Hacemos este comentario ya que nuestra paciente, tres semanas antes de comenzar con el cuadro clínico

característico de esta encefalitis, mostraba una tomografía computarizada craneal normal y a las tres semanas fue cuando se observó en la RM craneal la atrofia cortical y los cambios en la sustancia blanca anteriormente descritos.

Los receptores de NMDA son canales catiónicos activados por ligandos con un papel crucial en la transmisión sináptica y la plasticidad cerebral, y desempeñan un papel muy importante en la memoria, el aprendizaje y las funciones cognitivas [17, 18]. En los pacientes con encefalitis antirreceptor de NMDA, el desarrollo de atrofia cerebral no indica necesariamente una mala evolución. Iizuka et al proponen que la respuesta inmune contra receptores de NMDA puede contribuir de manera directa a la atrofia cerebral, dado que la afección (no sólo clínica, sino también radiológica) predomina sobre regiones frontotemporales, donde está presente la mayor cantidad de receptores de NMDA. La recuperación gradual de los pacientes podría estar relacionada con la plasticidad sináptica y la red neuro-astrocito-vascular después de la interrupción sináptica inmunomediada [9].

En la mayoría de series publicadas de seguimiento a largo plazo, las complicaciones que se comunican con más frecuencia son cognitivas [19]. En los casos pediátricos descritos por Iadisernia et al, en las valoraciones neuropsicológicas que se les practicaron pasado un año del cuadro, informaron de un cociente intelectual de normal-bajo a discapacidad intelectual leve, que mejoró al año de esta primera valoración, y problemas en atención selectiva y prolongada, en flexibilidad mental y en fluidez verbal, así como problemas de adaptación conductual, social y emocional [20]. En otra serie de casos de adultos, se comunicó déficit en funciones ejecutivas y memoria años después de haber presentado la encefalitis. El estudio resalta la importancia del inicio temprano de la inmunomodulación, ya que el déficit es mayor en los pacientes en que se inició de forma tardía [21].

En nuestro caso, pasados dos años del inicio del cuadro, las valoraciones neuropsicológicas evidenciaron un cociente intelectual límite y afectación de áreas de aprendizaje. No tenemos valoraciones previas a la encefalitis, pero por comentarios de la familia, la paciente tenía un desarrollo escolar previo normal. Se tendrán que realizar nuevas valoraciones para ver si hay recuperación con las terapias psicopedagógicas que se iniciaron tras el informe neuropsicológico.

Aunque la mayoría de los casos de encefalitis por anticuerpos antirreceptor de NMDA en pacientes pediátricos no se asocia a patología tumoral, es im-

portante realizar un seguimiento radiológico y de marcadores tumorales séricos anual, puesto que en adultos se han descrito algunos casos esporádicos en los que se desarrolló patología tumoral años después de presentarse la encefalitis [22]. Es importante realizar más estudios en edad pediátrica para establecer el período de vigilancia oncológica que debe llevar este grupo de pacientes.

En resumen, consideramos que, a pesar de ser un trastorno en el que en la mayoría de los casos hay una recuperación clínica completa en las manifestaciones motoras, conductuales y en el control de las crisis convulsivas, por lo publicado por otros grupos y lo observado en nuestro caso, habría que realizar a todos los pacientes valoraciones de las funciones ejecutivas para determinar si no quedan secuelas a largo plazo, tanto en pacientes con anomalías neurorradiológicas como en los que no las presentaron. Esto obligaría a iniciar terapias psicopedagógicas de forma temprana para tratar de disminuir complicaciones cognitivas persistentes.

Bibliografía

1. 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.
2. Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007; 61: 25-36.
3. Mann PA, Grebenciucova, Lukas RV. Anti-N-methyl-D-aspartate-receptor encephalitis: diagnosis, optimal management, and challenges. *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10: 517-25.
4. 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.
5. Chan SH, Wong VC, Fung CW, Dale RC, Vincent A. Anti-NMDA receptor encephalitis with atypical brain changes on MRI. *Pediatr Neurol* 2010; 43: 274-8.
6. Taguchi Y, Takashima S, Nukui T, Tanaka K. Reversible 'brain atrophy' in anti-NMDA receptor encephalitis. *Intern Med* 2011; 50: 2697.
7. Maeder-Ingvar M, Prior JO, Irani SR, Rey V, Vincent A, Rossetti AO. FDG-PET hyperactivity in basal ganglia correlating with clinical course in anti-NMDA-R antibodies encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 32: 235-6.
8. Leypoldt E, Buchert R, Kleiter I, Marienhagen J, Gelderblom M, Magnus T, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: distinct pattern of disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 681-6.
9. Iizuka T, Yoshii S, Kan S, Hamada J, Dalmau J, Sakai F, et al. Reversible brain atrophy in anti-NMDA receptor encephalitis: a long-term observational study. *J Neurol* 2010; 257: 1686-91.
10. Moscato EH, Peng X, Jain A, Parsons TD, Dalmau J, Balice-Gordon RJ. Acute mechanisms underlying antibody effects in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol* 2014; 76: 108-19.
11. 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.

12. Mikasova L, De Rossi P, Bouchet D, Georges F, Rogemond V, Didelot A, et al. Disrupted surface cross-talk between NMDA and Ephrin-B2 receptors in anti-NMDA encephalitis. *Brain* 2012; 135: 1606-21.
13. Martínez-Hernández E, Horvath J, Shiloh-Malawsky Y, Sangha N, Martínez-Lage M, Dalmau J. Analysis of complement and plasma cells in the brain of patients with anti-NMDAR encephalitis. *Neurology* 2011; 77: 589-93.
14. 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.
15. Bravo-Oro A, Abud-Mendoza C, Quezada-Corona A, Dalmau J, Campos-Guevara V. Encefalitis por anticuerpos contra el receptor de NMDA: experiencia con seis pacientes pediátricos. Potencial eficacia del metotrexato. *Rev Neurol* 2013; 57: 405-10.
16. Tatencloux S, Chretien P, Rogemond V, Honnorat J, Tardieu M, Deiva K. Intrathecal treatment of anti-N-Methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children. *Dev Med Child Neurol* 2015; 57: 95-9.
17. Lau CG, Zukin RS. NMDA receptor trafficking in synaptic plasticity and neuropsychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8: 413-26.
18. Kessels HW, Malinow R. Synaptic AMPA receptor plasticity and behavior. *Neuron* 2009; 61: 340-50.
19. 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.
20. Iadisernia E, Battaglia FM, Vanadia E, Trapolino E, Vincent A, Biancheri R. Anti-N-methyl-D-aspartate-receptor encephalitis: cognitive profile in two children. *Eur J Paediatr Neurol* 2012; 16: 79-82.
21. Finke C, Kopp UA, Prüss H, Dalmau J, Wandinger KP, Ploner CJ. Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 195-8.
22. 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.

Reversible cortical atrophy secondary to anti-NMDA receptor antibody encephalitis

Introduction. Anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antibody encephalitis was initially described as a paraneoplastic syndrome associated to ovarian teratomas. Yet, an increasing number of reports are being published involving cases of young women and children with signs and symptoms of an autoimmune encephalopathy, in 40-50% of the cases secondary to a viral infection. Clinically, it is characterised by a progressive picture of psychiatric manifestations, convulsive seizures, dyskinesias and dysautonomias. One neuroimaging finding that has received little attention is reversible cortical atrophy, the underlying mechanism of which is unknown.

Case report. We report the case of a 6-year-old girl who started with focal convulsive seizures, with an abnormal epileptogenic electroencephalogram and an initial tomography scan of the head that was normal. Anticonvulsive treatment was established. At three weeks new convulsive seizures, psychiatric manifestations and disorders in the sleep-arousal cycle appeared. Suspecting a case of anti-NMDA antibody receptor encephalitis, analyses were performed to test for the presence of these antibodies in serum and in cerebrospinal fluid, the results being positive. Magnetic resonance imaging conducted during hospitalisation revealed generalised cortical atrophy. The Paediatric Oncology department ruled out any association with tumours. Two years after onset of the clinical picture, with the patient free of convulsive seizures, a neuropsychological appraisal was carried out. Results showed involvement of the executive functions and a follow-up magnetic resonance scan revealed recovery from the cortical atrophy.

Conclusions. The mechanism underlying reversible cortical atrophy is unknown but in patients with anti-NMDA receptor antibody encephalitis it could be directly proportional to the amount of antibodies in circulation and the length of time the cerebral cortex was exposed to them. An early diagnosis and initiating immunomodulation are essential.

Key words. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies. Cognitive functions. Encephalitis. Magnetic resonance imaging. Neuropsychological appraisal. Reversible cortical atrophy.