

Encefalitis antirreceptor de NMDA: dos casos pediátricos

M. Cristina González-Toro, Rocío Jadraque-Rodríguez, Ángela Sempere-Pérez, Pedro Martínez-Pastor, Jenaro Jover-Cerdá, Francisco Gómez-Gosálvez

Unidad de Neuropediatría.
Servicio de Pediatría. Hospital
General Universitario de Alicante.
Alicante, España.

Correspondencia:

Dra. María Cristina González Toro.
Servicio de Pediatría. Hospital
General Universitario de Alicante.
Pintor Baeza, 12. E-03010
Alicante.

E-mail:

mcriss85@hotmail.com

Aceptado tras revisión externa:

09.10.13.

Cómo citar este artículo:

González-Toro MC, Jadraque-Rodríguez R, Sempere-Pérez A, Martínez-Pastor P, Jover-Cerdá J, Gómez-Gosálvez F. Encefalitis antirreceptor de NMDA: dos casos pediátricos. Rev Neurol 2013; 57: 504-8.

© 2013 Revista de Neurología

Introducción. La encefalitis asociada a anticuerpos antirreceptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) es una patología neurológica autoinmune documentada en la población pediátrica de manera creciente en los últimos años. Se presentan dos casos de nuestra experiencia con clínica similar.

Casos clínicos. Caso 1: niña de 5 años que inicia un cuadro de convulsiones y alteración de conciencia, asociando trastornos del movimiento y regresión de habilidades previamente adquiridas que evoluciona a autismo. Caso 2: niña de 13 años que presenta hemiparesia izquierda, movimientos anómalos, trastorno de conducta y disautonomía. En ambos casos se obtienen anticuerpos antirreceptores de NMDA positivos en el líquido cefalorraquídeo y se diagnostican de encefalitis antirreceptor de NMDA. En el primer caso se inicia el tratamiento con perfusión intravenosa de corticoides e inmunoglobulinas y es necesario asociar rituximab. En el segundo, corticoides e inmunoglobulinas. La evolución fue favorable en ambas pacientes, con una leve alteración del lenguaje como secuela en el primer caso y una recaída en el segundo caso, con resolución completa.

Conclusión. La encefalitis antirreceptor de NMDA es un trastorno tratable y es importante el diagnóstico y tratamiento precoz, ya que mejora el pronóstico y disminuye las recaídas.

Palabras clave. Anticuerpos antirreceptor de NMDA. Encefalitis anti-NMDA. Inmunoterapia. Regresión autista. Síntomas neuropsiquiátricos. Tumor subyacente.

Introducción

La encefalitis asociada a anticuerpos antirreceptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) es una patología neurológica autoinmune que se describe cada vez con mayor frecuencia en la población infantil [1]. El 35% de los casos son menores de 18 años y es más frecuente en niñas, aunque esta frecuencia relativa por sexos depende de la edad [2]. Se considera la segunda causa de encefalitis inmunomediada (la primera causa es la encefalomiелitis aguda diseminada) y constituye el 4% de todas las encefalitis [3]. Su asociación a un tumor es menos frecuente en la población infantil que en adultos [4]. Presentamos dos casos, de 5 y 13 años de edad respectivamente, que presentaron manifestaciones clínicas similares, con convulsiones y alteración progresiva del comportamiento. El estudio de anticuerpos antirreceptor de NMDA fue positivo en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y el tratamiento basado en la inmunoterapia resultó eficaz en ambos casos. El diagnóstico y tratamiento precoz de esta patología mejora el pronóstico y disminuye las recaídas [5], así queda reflejada una evolución favorable en el 80% de los casos y una disminución de las recaídas en los últimos años [6].

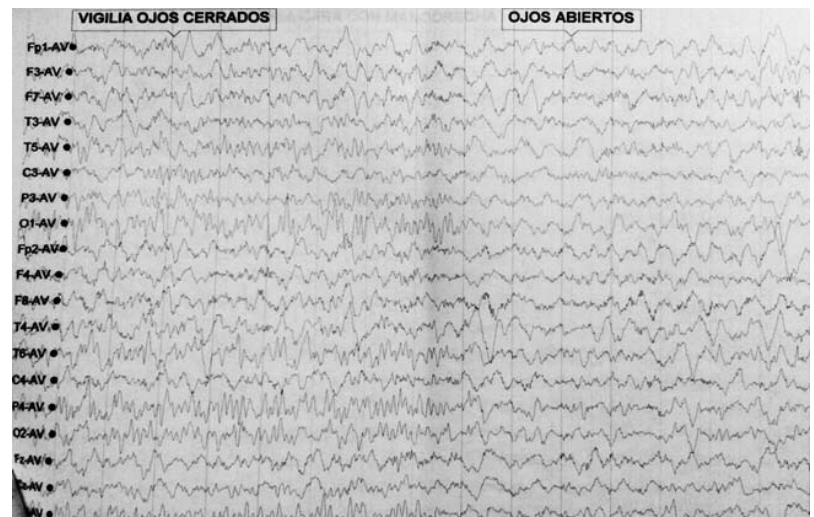
Casos clínicos

Caso 1

Niña de 5 años que presentaba crisis de chupeteo con mirada perdida de segundos de duración, sin fiebre ni otra sintomatología asociada. No tenía antecedentes personales ni familiares de interés. El electroencefalograma (EEG) y la tomografía axial computarizada (TAC) craneal fueron normales y se dio de alta con diagnóstico de primera crisis convulsiva afebril. A los 10 días, la niña reingresó por presentar dos episodios similares y alteración del nivel de conciencia. Se practicaron tóxicos en orina (anfetaminas, barbitúricos, benzodiacepinas, cannabis, cocaína, metadona, metanfetaminas, morfina), que fueron negativos, y punción lumbar, con la que se encontró pleocitosis linfocitaria en el LCR. El EEG mostraba lentificación y desestructuración de la actividad eléctrica cerebral corticosubcortical y la RM cerebral, una alteración de señal en el lóbulo frontotemporal derecho en secuencia T₂. Ante la sospecha de encefalitis, se inició tratamiento con cefotaxima y aciclovir, y fármacos antiepilépticos para el control de las crisis. En los días siguientes, la paciente alternaba episodios de irritabilidad con som-

nolencia, comenzó a presentar crisis parciales complejas orofaciales y del miembro superior, secundariamente generalizadas, y otros movimientos anormales como discinesias orolinguales y manierismos como frotarse el ojo o tocarse el pelo. En ese momento, el EEG mostraba, además, un foco fronto-temporal derecho y ondas delta (Fig. 1), y en la RM cerebral se detectaba un engrosamiento cortical insular izquierdo y frontal bilateral en la secuencia potenciada en T₂ (Fig. 2). Tras el resultado negativo de cultivos y virus neurotrópos (incluido virus herpes simple) se suspendió el tratamiento antibiótico y antivírico y se continuó la observación. Al mes de evolución, se consiguió controlar las crisis con carbameceptina, pero persistían los manierismos y había afectación de la psicomotricidad fina y gruesa, insomnio, crisis de pánico y regresión autista con afectación progresiva del lenguaje hasta el mutismo absoluto, todo ello coincidiendo con un empeoramiento electroencefalográfico y mejoría en las imágenes de la RM cerebral. Ante el empeoramiento clínico, se amplió el estudio neurometabólico y de autoinmunidad y se inició tratamiento con corticoides en dosis de 20 mg/kg/día durante cinco días, a la espera de resultados. Se solicitó un estudio metabólico, anticuerpos anticanales de potasio, anti-AMPA (encefalitis límbica), antineuronales, antirreceptor de NMDA, anticuerpos antitiroideos, anticuerpos relacionados con lupus, antiestreptolisina, cobre y ceruloplasmina. Tras obtener un resultado positivo de anticuerpos antirreceptor de NMDA en el LCR, se confirmó el diagnóstico de encefalitis autoinmune antirreceptor de NMDA. Los anticuerpos antirreceptor de NMDA resultaron negativos en plasma, con ANCA (anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo) positivos, y bandas oligoclonales positivas en el LCR, lo que apoyaba el diagnóstico. El resultado del resto de estudios fue negativo. Se practicó una ecografía abdominopélvica y marcadores tumorales (α -fetoproteína y enolasa específica neuronal), que descartaron un tumor subyacente. A continuación, se instauró tratamiento con 400 mg/kg/día de inmunoglobulinas durante cinco días y, ante la ausencia de mejoría, se continuó una segunda línea de tratamiento con 375 mg/m² de rituximab, una dosis semanal durante cuatro semanas. En la actualidad, transcurridos seis meses desde el inicio del cuadro, la paciente no recibe tratamiento. Han desaparecido los episodios convulsivos y los manierismos, y la interacción con el medio se ha normalizado. Se han practicado estudios cognitivos, entre ellos el test de conceptos básicos de Boehm, la escala de Brunet-Lezine para medir el desarrollo psicomotor en la primera infancia y la

Figura 1. Electroencefalograma. Trazado anormal por presentar estructuración y lentificación deficiente de la actividad cerebral en vigilia y durante el sueño. La lentificación de la actividad cerebral es leve en las áreas posteriores, muy acusada en las áreas medias y sobre todo en las áreas anteriores. Ondas delta. Estos hallazgos ponen de manifiesto la existencia de una afectación encefálica de grado moderado-grave.



prueba de lenguaje oral de Navarra. Como secuela, presenta cierta dislalia y alteraciones en el lenguaje pragmático-semántico, sin disfunción ejecutiva. La RM cerebral de control a los cuatro meses es normal (Fig. 3) y el EEG persiste lentificado y desestructurado, sin foco epileptógeno.

Caso 2

Niña de 13 años, sin antecedentes previos de interés, que inició un cuadro de cefalea y alteración motriz focal con paresia de la extremidad inferior izquierda y hemianestesia izquierda de la lengua. La alteración motriz cedió en dos días, pero persistieron las cefaleas de tipo paroxístico que precisaron tratamiento analgésico. A los dos meses, presentó de nuevo alteración motriz con dificultad para caminar y se acompañaba de ansiedad y agitación. No asociaba fiebre ni otra sintomatología. Se practicó una TAC y una RM cerebral, que resultaron normales. Con posterioridad, presentó empeoramiento progresivo con hemiparesia izquierda, que asociaba movimientos coreicos y balísticos de la extremidad superior derecha, discinesias orolinguales, crisis oculógiras y blefaroespasmos, episodios de agitación y agresividad, alteración del lenguaje con disartria, habla escándida, coprolalia y ecolalia, insomnio, pérdida de control de esfínteres y dificult-

Figura 2. Resonancia magnética cerebral potenciada en T₂ (corte axial). Alteración de la intensidad de la señal de la cortical del lóbulo de la ínsula adyacente en el lado izquierdo y en la región frontal bilateral.

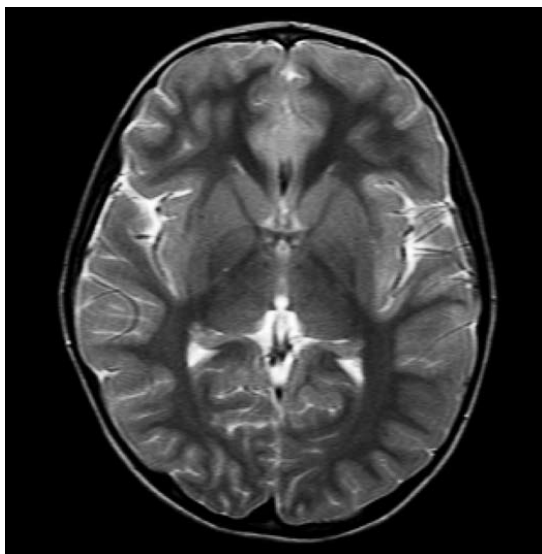
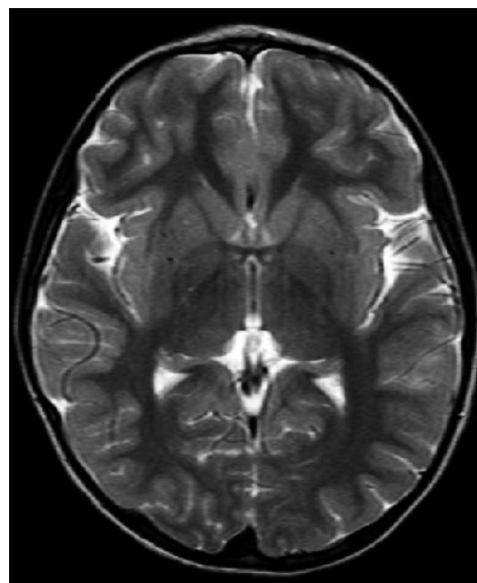


Figura 3. Resonancia magnética cerebral potenciada en T₂ (corte axial) a los cuatro meses de evolución. Sin hallazgos patológicos.



tad para la deglución, que precisaba alimentación por sonda nasogástrica. En el LCR se obtuvieron bandas oligoclonales positivas, pero el estudio de células y proteínas fue normal. En el EEG se observó una actividad de base irregular y lentificada, con brotes de ondas lentas de predominio en el hemisferio derecho. Las pruebas de imagen continuaron siendo normales así como los cultivos y la serología de virus neurotrópicos. Ante la sospecha de encefalitis autoinmune, se inició tratamiento con 20 mg/kg/día de corticoides durante cinco días y 400 mg/kg/día de inmunoglobulinas intravenosas durante cinco días, además del tratamiento con benzodiazepinas y diferentes antiepilépticos (ácido valproico, fenitoína, oxcarbacepina), sin presentar mejoría. Luego se obtuvo un resultado positivo de anticuerpos antirreceptor de NMDA en el LCR y se diagnosticó encefalitis antirreceptor de NMDA. La ecografía abdominopélvica descartó un tumor asociado. En los tres meses siguientes al inicio del cuadro, presentaba crisis tónicas con revulsión ocular y sialorrea, mostraba conducta obsesivo-compulsiva y alucinaciones visuales. Con posterioridad y de manera lenta pero progresiva, presentó mejoría clínica hasta la desaparición de los trastornos del movimiento, las convulsiones y la disfagia. Mejoró el lenguaje y la alteración del comportamiento, que fue lo último

en normalizarse. A los dos años, presentó una recaída de la enfermedad, con cuadro de cefalea, astenia, afasia motora y disfemia que se resolvió con corticoides. En el LCR se obtuvieron anticuerpos antirreceptor de NMDA positivos. Actualmente tiene 21 años y no presenta secuelas.

Discusión

La encefalitis antirreceptor de NMDA es una patología neurológica autoinmune documentada en la población pediátrica de modo creciente en los últimos años [1]. La etiopatogenia se desconoce, pero se describe una predisposición a la autoinmunidad en un contexto tumoral o tras una infección vírica [7]. La asociación a un tumor es menos frecuente en la población infantil que en los adultos. Se describe un 10% en niñas, asociado al teratoma ovárico, y es excepcional en niños en relación con un tumor testicular de las células germinales; se ha descrito un caso asociado a un neuroblastoma [4]. En nuestras dos pacientes, no se identificó la asociación tumoral descrita.

La clínica de presentación en niños suele ser neurológica, a diferencia de los adultos, en los que suele ser con más frecuencia psiquiátrica [6]. A lo largo

de la evolución, aparecen con frecuencia crisis epilépticas generalizadas, trastornos del movimiento con discinesias o distonías, trastornos del lenguaje hasta el mutismo y trastornos del sueño, con somnolencia precoz e insomnio de aparición más tardía. La inestabilidad autonómica es menos frecuente y grave que en los adultos y es poco habitual la necesidad de cuidados intensivos [7,8]. En el caso 1, la paciente comienza con convulsiones y progresivamente van apareciendo los movimientos anormales y la clínica psiquiátrica hasta una regresión autista. En el caso 2, la clínica psiquiátrica es más larvada y a los tres meses del inicio del cuadro es cuando aparecen los episodios convulsivos.

Los hallazgos en las pruebas complementarias son inespecíficos y, en algunos casos, pueden resultar normales [9]. El LCR muestra pleocitosis linfocitaria en fases precoces en el 80% de los casos y bandas oligoclonales de manera tardía en un 60% [10]. Es habitual la lentificación difusa en el EEG. En un inicio, puede encontrarse actividad epileptiforme y la aparición de ondas delta o theta de gran amplitud en etapas posteriores, como ocurrió en nuestras dos pacientes, es característica [11]. La RM craneal puede mostrar hiperintensidades en T₂ o FLAIR en el área cortical o subcortical en un 50% de los pacientes [10]. Dada la activación del sistema inmunitario, se pueden encontrar otros anticuerpos en el plasma, los más frecuentes de los cuales son los antinucleares y la antiperoxidasa [2]. En nuestra paciente de 5 años, resultaron positivos los ANCA.

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica y la demostración de anticuerpos antirreceptor de NMDA en el LCR como método de confirmación, y los anticuerpos en el plasma pueden ser negativos [12]. Algunos niños pueden comenzar con síntomas como irritabilidad o alteraciones de la conducta, que a veces pueden pasar desapercibidos. En estos casos, el diagnóstico diferencial incluiría en un inicio cuadros psiquiátricos [13,14]. Otras patologías que cabe descartar son las infecciones, enfermedades sistémicas, metabólicas y enfermedades por depósito [14].

No existe consenso en cuanto al tratamiento. Fundamentalmente, se basa en la extirpación del tumor, si existe, y en la inmunoterapia: los corticoides y las inmunoglobulinas como primera línea y rituximab o ciclofosfamida como segunda línea. La extirpación del tumor mejora la respuesta al tratamiento y disminuye las recaídas [13]. En un estudio observacional de 501 pacientes, se comprobó mejoría clínica con la segunda línea de inmunoterapia en aquellos pacientes que no respondieron a la primera línea. Se observó una recuperación completa o con

pocas secuelas del 80% de los pacientes durante un seguimiento de dos años [6]. La plasmaféresis también se considera útil, pero es preferible comenzar por las terapias menos agresivas. El título de anticuerpos antirreceptor de NMDA en el LCR se correlaciona con la gravedad del cuadro. La mejoría clínica se asocia a una disminución de dichos anticuerpos [1], pero no se recomienda realizar controles para valorar la respuesta al tratamiento excepto si existe una mala evolución. Se aconseja descartar un tumor subyacente al diagnóstico y durante los cuatro años siguientes, ya que la aparición tumoral puede ser posterior al inicio de la encefalitis [15].

En un estudio reciente se han encontrado anticuerpos antirreceptor de NMDA en adultos con infección herpética y actualmente se está discutiendo el papel de la encefalitis antirreceptor de NMDA en la coreoatetosis postherpética. Existen casos de encefalitis herpética con reacción en cadena de la polimerasa negativa para virus herpes simple en los primeros días. En estos casos, persistirían las imágenes en la RM cerebral. Por ello, sería útil practicar una RM de control en los casos de encefalitis antirreceptor de NMDA que tuvieran, en la RM inicial, imágenes sugestivas de infección herpética [16,17].

Se estiman recaídas en un 25% entre un mes y ocho años tras la recuperación, y una mortalidad del 7% [2]. Es importante el diagnóstico y el tratamiento precoz, ya que mejora el pronóstico y disminuye las recaídas [5]. Asimismo se refleja una evolución favorable en la mayoría de los casos y una disminución de las recaídas en los últimos años [6].

Los dos factores predictores de buena evolución son la levedad de los síntomas, sin necesidad de cuidados intensivos, y el inicio de un tratamiento precoz. Ante un paciente con sintomatología psiquiátrica de comienzo agudo o cuadro neuropsiquiátrico larvado, se recomienda solicitar anticuerpos antirreceptor de NMDA en el LCR, sin retrasar el inicio del tratamiento [8]. En nuestras dos pacientes, como en la mayoría de casos publicados, la evolución fue lenta pero favorable.

Bibliografía

1. Dalmau J, Lancaster E, Martínez-Hernández E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet* 2011; 10: 63-74.
2. 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.
3. 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.

4. 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.
5. Revilla FJ, McMasters MD, Kobet CA, Espay AJ. Encefalitis asociada a anticuerpos contra receptores NMDA: reconocimiento de un nuevo síndrome neuropsiquiátrico. *Rev Neuropsiquiatr* 2010; 73: 20-5.
6. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Lizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet* 2013; 12: 157-65.
7. Greiner H, Leach JL, Lee KH, Krueger DA. Anti-NMDA receptor encephalitis presenting with imaging findings and clinical features mimicking Rasmussen syndrome. *Seizure* 2011; 20: 266-70.
8. 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.
9. Casanova-Gracia N, Banzo-Arguis C, Sanz-Asín P, Zapata-Usabel M, Jordana-Vilanova N, Cortina-Lacambra MT. Encefalitis asociada a anticuerpos antirreceptor de NMDA: descripción de dos casos en población infantojuvenil. *Rev Neurol* 2012; 54: 475-8.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Núñez-Enamorado N, Camacho-Salas A, Belda-Hofheinz S, Cordero-Castro C, Simón-De las Heras R, Saiz-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.
14. Sanmaneechai O, Lee Song J, Nevadunsky N, Moshé SL, Overby PJ. Anti-N-methyl-D-aspartate encephalitis with ovarian cystadenofibroma. *Pediatr Neurol* 2013; 48: 232-5.
15. Titulaer MJ, Soffietti R, Dalmau J, Gilhus NE, Giometto B, Graus F, et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2011; 18: 19-e3.
16. Pruss H, Finke C, Holtje M, Hofmann J, Klingbeil C, Probst C, et al. NMDA receptor antibodies in herpes simplex encephalitis. *Ann Neurol* 2012; 72: 902-911.
17. Armangué T, Titulaer MJ, Málaga I, Bataller L, Gabilondo I, Graus F, et al. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis –clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. *J Pediatr* 2013; 162: 850-6.

Anti-NMDA receptor encephalitis: two paediatric cases

Introduction. Encephalitis associated to anti-N-methyl D-aspartate (NMDA) receptor antibodies is an autoimmune neurological pathology that has been reported increasingly more frequently in the paediatric population in recent years. We report two cases from our own experience with similar clinical pictures.

Case reports. Case 1: a 5-year-old girl who began with clinical signs and symptoms of convulsions and altered consciousness, associated to movement disorders and regression of previously acquired abilities that developed into autism. Case 2: a 13-year-old girl who presented left-side hemiparesis, abnormal movements, conduct disorder and dysautonomia. In both cases positive anti-NMDA receptor antibodies were obtained in cerebrospinal fluid and they were diagnosed with anti-NMDA receptor encephalitis. In the first case, treatment was established with intravenous perfusion of corticoids and immunoglobulins, and rituximab also had to be associated. In the second case, treatment consisted in corticoids and immunoglobulins. Progress was favourable in both cases, with a slight language disorder as a sequela in the first case and a relapse in the second case, with full resolution.

Conclusions. Anti-NMDA receptor encephalitis is a treatable disorder and early diagnosis and treatment are crucial, since this improves the prognosis and diminishes the chances of relapses.

Key words. Anti-NMDA encephalitis. Anti-NMDA receptor antibodies. Autistic regression. Immunotherapy. Neuropsychiatric symptoms. Underlying tumor.