

Encefalitis contra los receptores NMDA mimetizando un síndrome neuroléptico maligno

Anti-NMDA receptor encephalitis mimicking neuroleptic malignant syndrome

Parada Garza Juan Didier,^{*,**}
 Armendáriz Betancourt Immer,^{**}
 Martínez Rodríguez Héctor Ramón^{*,***}

* Servicio de Neurología, Hospital San José TecSalud,
 Monterrey, Nuevo León, México.

** Servicio de Neurología, Hospital Metropolitano "Bernardo Sepúlveda" SSNL,
 Monterrey, Nuevo León, México.

*** Servicio de Neurología, Hospital Zambrano Hellion TecSalud,
 Monterrey, Nuevo León.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La encefalitis contra los receptores NMDA (RNMDA) es un desorden paraneoplásico o autoinmune asociado comúnmente a tumores de ovario, pulmón, mama y testículo, e incluso puede presentarse en pacientes sin tumor. Las manifestaciones clínicas consisten en déficits de memoria, síntomas psiquiátricos y trastornos del lenguaje principalmente. El diagnóstico se realiza con la detección de los anticuerpos anti-RNMDA en LCR. Los estudios de imagen son de utilidad, ya que 38% de los pacientes presentan tumoraciones en pulmón, ovario y testículo. La mayoría de los pacientes responden en forma adecuada a inmunoterapia, extirpación del tumor o ambas.

REPORTE DE CASO: Mujer de 33 años de edad, la cual acudió por presentar un brote psicótico agudo, inicialmente manejado con antipsicóticos y después presentando síntomas que sugerían síndrome neuroléptico maligno (SNM). Posteriormente desarrolló mutismo acinético, temblor en ambas manos, discinesias orolinguales y crisis epilépticas. Presentó elevación de la CK sérica. La TAC y RMN de encéfalo no mostraron alteraciones. El LCR presentó pleocitosis. Se realizó una TAC toracoabdominal encontrando un teratoma de ovario. Los anticuerpos anti-RNMDA resultaron positivos en LCR. Se inició manejo con base en inmunosupresión, extirpación del tumor y sesiones de plasmaféresis, observándose mejoría a las cuatro semanas.

CONCLUSIÓN: Este caso ilustra que la encefalitis anti-RNMDA es una entidad poco identificada en nuestro medio. Debido a que los pacientes debutan con síntomas psiquiátricos, son manejados con agentes neurolépticos, sin presentar mejoría y con posibilidad de desarrollar un SNM. A pesar de la severidad de la enfermedad, existe la posibilidad de mejoría con inmunoterapia y cuidados intensivos.

Palabras clave: Encefalitis autoinmune, encefalitis paraneoplásica, N-metil-D-Aspartato, síndrome neuroléptico maligno, teratoma de ovario.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Anti-NMDA receptor (NMDAR) encephalitis is an autoimmune or paraneoplastic disorder commonly associated with ovarian, lung, breast and testicular tumors, or even in patients without a tumor. Clinical manifestations consist mainly in psychiatric disturbances, memory deficits and speech impairment. The diagnosis is performed with detection of anti-NMDAR antibodies in CSF. Imaging studies are important, because 38% of the patients have identifiable tumors in lung, ovary and testicles. Most patients respond well to immunotherapy, tumor removal, or both.

CASE REPORT: A 33-year-old woman presented with an acute psychotic episode, initially treated with antipsychotic drugs, then she developed symptoms that suggested neuroleptic malignant syndrome (NMS). Afterwards she presented akinetic mutism, hands tremor, orofacial dyskinesias and seizures. Blood test showed increased levels of serum CK. Head CT and MRI findings were normal. CSF showed pleocytosis. Pelvic CT revealed an image consistent with ovarian teratoma and anti-NMDAR antibodies tested positive in CSF. Treatment was started with immunosuppression, tumor removal and plasmapheresis, showing improvement in 4 weeks.

Correspondencia: Dr. Héctor R. Martínez Rodríguez
 Instituto de Neurología y Neurocirugía, Hospital Zambrano Hellion, TecSalud.
 Av. Batallón de San Patricio #112, Col. Real San Agustín, San Pedro Garza García, Nuevo León,
 México. C.P. 66278. Tel.: 018188880676.
 Correo electrónico: drhectormtz@yahoo.com dr.hectormartinez@tecsalud.mx

Artículo recibido: Agosto 10, 2014.
 Artículo aceptado: Octubre 1, 2014.

CONCLUSIÓN: This case illustrates that anti-NMDAR encephalitis is a poorly identified entity in our settings. Because patients present with psychiatric symptoms, they can be managed initially with neuroleptic agents, without showing improvement and with the possibility of developing NMS. Despite the severity of the disease, there is a possibility of improvement with intensive care and immunotherapy.

Key words: Autoimmune encephalitis, neuroleptic malignant syndrome, N-methyl-D-Aspartate, ovary teratoma, paraneoplastic encephalitis.

INTRODUCCIÓN

La encefalitis contra receptores anti-NMDA es un trastorno de origen autoinmune o paraneoplásico, se presenta en pacientes de todas las edades, afectando comúnmente a jóvenes (especialmente mujeres) y niños con o sin teratomas.¹ Los estudios epidemiológicos sugieren que esta enfermedad es la segunda causa más común de encefalitis autoinmune, siendo reportada como la principal entidad de etiología autoinmune en una serie en el 2010, causando al menos 4% de los casos.^{1,2} Las manifestaciones clínicas asociadas incluyen trastornos del comportamiento, crisis epilépticas, discinesias, trastornos del lenguaje, así como inestabilidad autonómica e hipoventilación.^{1,4} El diagnóstico se realiza mediante la detección de los anticuerpos contra los receptores heterómeros NR1 y NR2 de los receptores NMDA.^{3,4} El tratamiento consiste en inmunoterapia, además de la extirpación del tumor causal de esta enfermedad, resultando en una mejoría del estado neurológico en 81% de los pacientes a los 24 meses de seguimiento.^{1,5}

REPORTE DE CASO

Presentamos el caso de una mujer de 33 años de edad sin antecedentes patológicos de importancia, la cual fue admitida por presentar un cuadro de cuatro días de evolución, caracterizado por insomnio, delirio y agresividad. Al ser evaluada encontramos la presencia de taquicardia y sin presentar fiebre u otros signos de respuesta inflamatoria sistémica. Los exámenes de laboratorio y gabinete practicados al ingreso se encontraron dentro de parámetros normales, por lo que se realizó el diagnóstico de brote psicótico agudo y se inició el manejo con base en inyecciones intramusculares de haloperidol, además de risperidona y diazepam por sonda nasogástrica. En los días posteriores inició con fiebre, rigidez generalizada, taquicardia, temblor, alteración del estado de alerta, por lo cual se solicitaron niveles séricos de creatininfosfocinasa, encontrándose en 1,800 UI, se realizó el diagnóstico de síndrome neuroléptico maligno (SNM) y se inició manejo con base en hidratación, bromocriptina y amantadina, sin presentar mejoría. La BH, QS y EGO se encontraron sin alteraciones y no presentó datos de rabdomiolisis. Durante los siguientes días las condiciones de la paciente empeoraron, presentó un estado de mutismo acinético, además de hiperreflexia generalizada, crisis epilépticas tónicas generalizadas y sin signos meníngeos. Por lo anterior, se inició ácido valproico, además se solicitó una TAC

de encéfalo, la cual no mostró alteraciones. Posteriormente se decidió realizar una punción lumbar que reveló una presión de apertura normal y 12 leucocitos (100% de mononucleares), con glucosa y proteínas dentro de parámetros normales y tinciones de Gram, BAAR y tinta china, negativas. Se inició terapia con base en aciclovir, ceftriaxona y vancomicina y se envió una muestra para PCR para herpes simplex 1 y 2, las cuales fueron negativas, al igual que los cultivos para bacterias en LCR. El perfil tiroideo se encontró dentro de parámetros normales, el ELISA para VIH y los ANA se encontraron negativos. La RMN de encéfalo fue normal y el EEG reportó enlentecimiento generalizado con un ritmo delta generalizado y sin presencia de grafoelementos epileptiformes. En los días siguientes, la paciente inició con discinesias orofaciales, temblor fino en ambas manos, disautonomías, fiebre e hipoventilación, por lo cual requirió intubación y manejo con ventilación mecánica asistida. Debido a la sintomatología con la que debutó la paciente (síntomas psiquiátricos), los síntomas que se fueron agregando (mutismo acinético, discinesias orolinguales, disautonomías y temblor en ambas manos), la ausencia de patógenos infecciosos que explicarían el cuadro y la falta de respuesta al tratamiento, se sospecha se trate de una encefalitis anti-RNMDA, por lo cual se realizó una TAC de todo el cuerpo, mostrando una consolidación en la base pulmonar izquierda y una imagen sugestiva de un teratoma de ovario derecho (*Figura 1*), por lo cual se



Figura 1. TAC de pelvis que muestra un teratoma de ovario derecho (flecha).

solicitaron los anticuerpos anti-RNMDA, resultando positivos en LCR. Con base en esto se decidió realizar una revisión de la literatura para investigar el tratamiento más adecuado para esta patología, debido a la falta de guías que establezcan un manejo uniforme para esta enfermedad y posteriormente se inició el manejo con base en extirpación del tumor, con inmunosupresión posterior y sesiones de plasmaféresis (*Figura 2*). Se realizó una ooforectomía derecha y tras diez días de antibioticoterapia de amplio espectro, se inició manejo con base en bolos de metilprednisolona (1 g) por cinco días, seguido de cinco sesiones de plasmaféresis, esta última por presentar mejoría parcial con corticoesteroides. Seis semanas posteriores al manejo la paciente fue capaz de hablar, realizar sus actividades diarias con ayuda de sus familiares, con un puntaje en la escala de Rankin modificada de 3.

DISCUSIÓN

Los pacientes con encefalitis anti-RNMDA presentan inicialmente síntomas psiquiátricos y la gran mayoría son valorados e internados en centros psiquiátricos.⁶ Por otro lado, el

SNM es un trastorno raro e idiosincrático, potencialmente letal, relacionado con el uso de agentes neurolépticos que producen bloqueo dopaminérgico. La incidencia reportada es de 0.5 a 3% de los pacientes que toman agentes neurolépticos.⁶ Se caracteriza por la presencia de fiebre, rigidez muscular severa y cambios autonómicos y en el estado mental. Los estudios de laboratorio son esenciales para excluir otras enfermedades o complicaciones y entre los más comunes se encuentran los niveles elevados de CPK, transaminasas y deshidrogenasa láctica (*Tabla 1*). También pueden desarrollar acidosis metabólica, hipoxia, disminución de los niveles séricos de hierro y leucocitosis. Los análisis del LCR son normales en más de 95% de los casos.⁷ La TAC de encéfalo y la punción lumbar deben de ser estudios de alta prioridad cuando se aborda un paciente con sospecha de SNM o encefalitis.⁸ Los estudios de neuroimagen se encuentran normales en la mayoría de los pacientes y el electroencefalograma puede presentar enlentecimiento generalizado.⁹ En el caso de la encefalitis anti-RNMDA los síntomas de presentación son más frecuentemente psiquiátricos, con un pródrómo que asemeja un cuadro gripal y fiebre. Un mes posterior al inicio de la enfer-

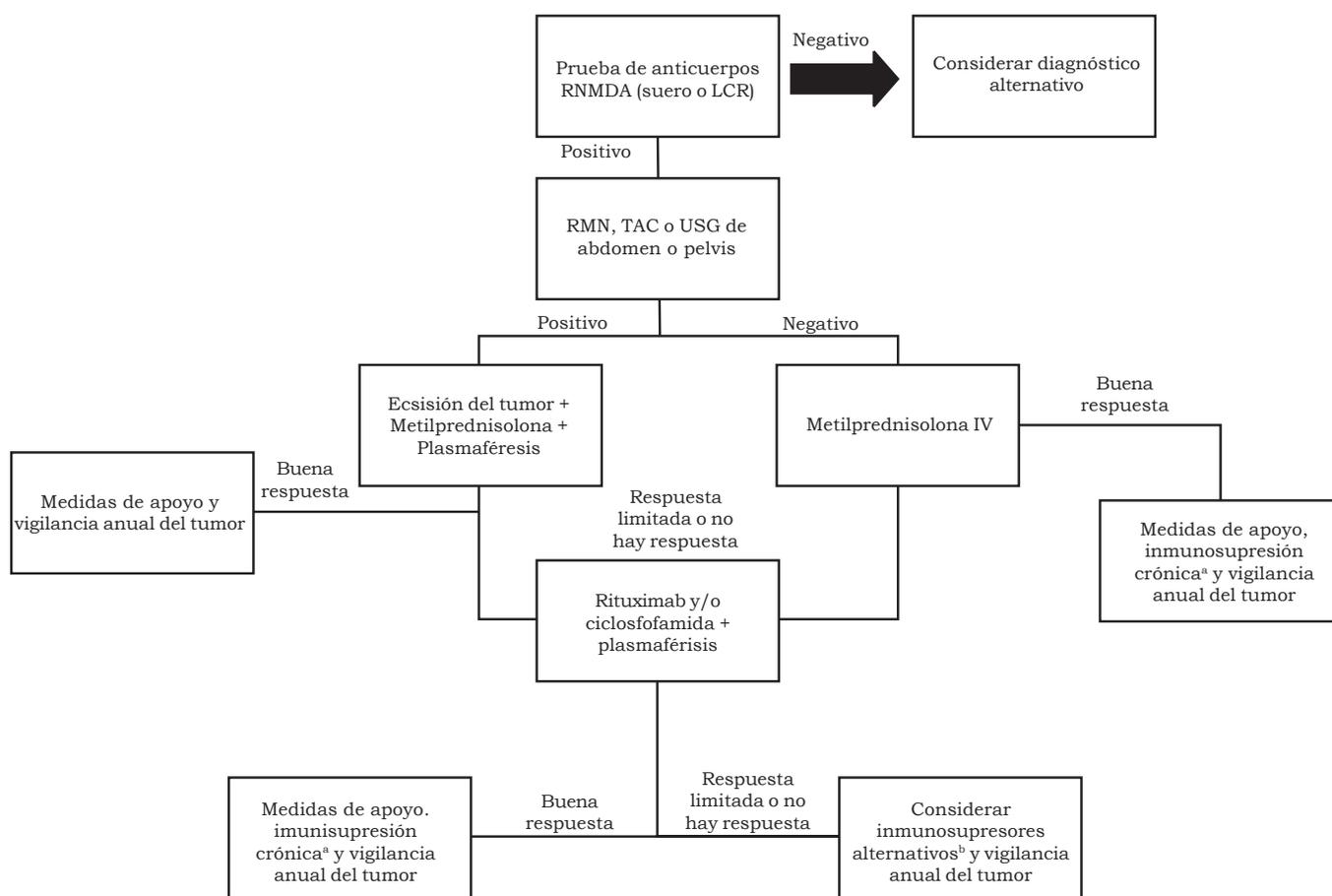


Figura 2. Abordaje terapéutico propuesto para la encefalitis anti-RNMDA. ^aMicofenolato o azatioprina. ^bConsiderar metotrexate.

Tabla 1. Causas no infecciosas que pueden mimetizar una encefalitis viral.

Condición	Exámenes Diagnósticos
Encefalitis Límbica	Anti-Hu, -Ma2, -amfifisina, CRMP5/CV2, -VGKC,-NMDAR.
Encefalitis de Hashimoto	Anti-peroxidasa tiroidea, -tiroideos microsomales.
Síndrome de Sjögren	Anti-SSA/Ro, -SSB/La.
Lupus Eritematoso Sistémico	ANA, DNA doble cadena, Antifosfolípidos.
ADEM	Lesiones desmielinizantes en RMN.
Vasculitis de SNC	Angiografía de SNC, ANCA.
Variedad Bulbar de SGB	Disociación albuminocitológica en LCR.
Tumores Primarios y Metástasis de SNC	Estudios de imagen de SNC.
Enfermedades Tóxico-Metabólicas	Pruebas de función hepática y renal, estudios toxicológicos.
Estatus Epiléptico	Electroencefalograma.

medad 87% de los pacientes pueden presentar los siguientes síntomas: alteración del estado de alerta o del comportamiento (delirio, psicosis, catatonía), movimientos anormales (discinesias orofaciales, coreoatetosis), trastornos del lenguaje, crisis epilépticas y disregulación autonómica y respiratoria.¹⁻¹⁰ Los pacientes con encefalitis anti-RNMDA pueden presentar rigidez muscular, hipertermia, niveles elevados de CK y rhabdomiolisis y esto puede causar confusión entre las dos enfermedades y retardar el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.¹⁰ Encontrada por primera vez en mujeres jóvenes (edad media 22 años), esta enfermedad puede afectar un amplio rango de edades y de 49 a 59% de los casos, presentan tumores (principalmente teratomas de ovario).¹¹ Tachibana e Ikeda reportaron que la encefalitis anti-RNMDA era un desorden parainfeccioso, esto debido a que 70-90% de los pacientes presentaron infecciones en estudios previos y puede ser el factor más importante relacionado con la producción de anticuerpos anti- RNMDA. Si la infección está presente en ovarios normales o con teratomas, los tejidos son destruidos y antígenos inherentes relacionados con RNMDA son expuestos a las células inflamatorias, resultando en la producción de anticuerpos anti-RNMDA.¹² El LCR de los pacientes puede mostrar pleocitosis, concentraciones elevadas de proteínas y bandas oligoclonales positivas. La identificación de los anticuerpos anti-RNMDA confirma el diagnóstico de la enfermedad.¹³ Los hallazgos en el electroencefalograma pueden mostrar enlentecimiento o grafoelementos epileptiformes. El complejo delta en cepillo es un hallazgo nuevo del EEG visto en muchos pacientes con encefalitis anti-RNMDA y la presencia de este patrón está asociado con un periodo más prolongado de la enfermedad.¹⁴ Los estudios de RMN de encéfalo se encuentran anormales en 33% de los pacientes.⁴ Las modalidades terapéuticas para esta enfermedad incluyen la plasmáfesis (para remover los anticuerpos) en conjunción con la inmunoterapia (para suprimir la producción de anticuerpos) y la escisión del teratoma (si está presente) para remover el probable estímulo de los anticuerpos. Los anticuerpos IgG tienen una vida media larga, así como un gran volumen de distribución; por lo tanto, se requieren aproximadamente de cinco a seis sesiones de plasmáfesis para reducir los niveles séricos substancialmente.¹⁵ Dalmau, *et al.* propusieron el tratamiento con base en remover el teratoma (en caso de que esté presente), corticoesteroides e

inmunoglobulina o plasmáfesis como las primeras líneas de tratamiento y ciclofosfamida y rituximab como segunda línea de tratamiento, si los pacientes no responden con el tratamiento inicial.^{2,16} El orden exacto de los tratamientos (corticoesteroides, IGIV y plasmáfesis) no fue definido. La inmunoterapia y la extirpación del tumor (si es aplicable) resulta en una mejoría substancial del estado neurológico en 81% de los pacientes, después de un seguimiento de 24 meses.¹⁻¹⁶ En nuestro caso en particular la sospecha inicial fue un desorden psicótico secundario a un enfermedad médica, esto debido a la falta de factores desencadenantes del mismo. Posterior a la toma de estudios de laboratorio y gabinete, sin encontrarse evidencia de alguna causa médica de la psicosis o encefalopatía, se decidió iniciar el manejo con base en agentes neurolépticos, con el desarrollo posterior de signos y síntomas sugestivos de un SNM, el cual no presentó respuesta al tratamiento habitual. Debido a la evolución de los síntomas (agrega mutismo acinético, crisis epilépticas, temblor en ambas manos y discinesias orofaciales) se inicia la sospecha de que se trate de esta enfermedad y se decide tomar estudios de imagen complementarios (TAC toraco-abdomino-pélvica), encontrando una tumoración de ovario derecho y confirmando posteriormente la enfermedad con la presencia de los anticuerpos anti-RNMDA en LCR.

CONCLUSIÓN

La encefalitis anti-RNMDA es una entidad poco identificada en nuestro medio y debido al debut con síntomas psiquiátricos y estudios de laboratorio y gabinete dentro de parámetros normales, es manejada frecuentemente como un trastorno psiquiátrico sin presentar mejoría. Es necesario conocer los síntomas y la evolución de los mismos, ya que ante la sospecha clínica, nos podemos apoyar de estudios auxiliares (USG y TAC de tórax, abdomen y pelvis) en busca de tumoraciones asociadas con la producción de estos anticuerpos y ante la presencia de éstos, solicitar estudios en suero y LCR para confirmar esta enfermedad. Es de suma importancia conocer a fondo esta patología, ya que la prevalencia de la misma en pacientes menores de 30 años supera a etiologías virales (Enterovirus, HSV1, VZV y WNV) en algunas series de caso² y la mayoría de los pacientes responde de forma adecuada al tratamiento de primera o segunda línea propuestos.

AGRADECIMIENTOS

Este reporte de caso recibió el apoyo por parte del Dr. Josep Dalmau del Departamento de Neurología y Neurociencias del Hospital de la Universidad de Pensilvania, en la Escuela de Medicina de Perelman en Filadelfia, Pensilvania, EUA. Un consentimiento informado escrito fue obtenido por parte del esposo de la paciente para el reporte del caso y las imágenes acompañantes. Una copia del consentimiento informado está disponible para su revisión en caso necesario por parte del editor de esta revista.

REFERENCIAS

1. Titulaer M, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser G, Iizuka T, Honig L, 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.
2. Gable M, Sheriff H, Dalmau J, Tilley D, Glaser D. 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(7): 899-904.
3. Dalmau J, Lancaster E, Martínez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R: Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 63-74.
4. Dalmau J, Gleichman A, Hughes E, Rossi J, Peng X, Lai M, Scott K, Dessain S, Rosenfeld M, Balice-Gordon R, Lynch D. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008; 7(12): 1091-8.
5. Florance N, Davis R, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, Campen C, et al. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor (NMDAR) Encephalitis in Children and Adolescents. *Ann Neurol* 2009; 66(1): 11-18.
6. Bottoni T. Neuroleptic Malignant Syndrome: A Brief Review. *Hosp Physician* 2002; 38(3): 58-63.
7. Straw J, Keck P, Caroff S. Neuroleptic Malignant Syndrome. *Am J Psychiatry* 2007; 164(6): 870-67.
8. Balzan M. The neuroleptic malignant syndrome: a logical approach to the patient with temperature and rigidity. *Postgrad Med J* 1998; 74: 72-6.
9. Guzé B, Baxter L. Current concepts neuroleptic malignant syndrome. *N Engl J Med* 1985; 313(3): 163-6.
10. Sansing L, Tuzun E, Ko M, Baccon J, Lynch D, Dalmau J. A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3(5): 291-6.
11. Mann A, Phil M, Mata Machado N, Liu N, Mazin A, Silver K, Afzal K: A Multidisciplinary Approach to the Treatment of Anti-NMDA- Receptor Antibody Encephalitis: A Case and Review of the Literature. *J Neuropsychiatry Clin Neurosc* 2012; 24: 247-54.
12. Tachibana N, Ikeda S: Localization of NMDAR-related epitopes in ovarian teratoma: comparison between patients and controls. *Rinsho Shinkeigaku* 2012; 52(11): 982-4.
13. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, Aguilar E, McCracken L, Leypoldt F, Gleichman AJ, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2014; 13(2): 167-77.
14. 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(11): 1094-100.
15. Pham H, Daniel-Johnson J, Stotler B, Stephens H, Schwartz J. Therapeutic Plasma Exchange for the Treatment of Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *J Clin Apher* 2011; 26: 320-5.
16. Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, Baehring JM, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007; 61(1): 25-36.