

Encefalitis asociada a anticuerpos contra los receptores NMDA: Reconocimiento de un nuevo síndrome neuropsiquiátrico.

Encephalitis associated with NMDA receptor antibodies: Recognizing a novel neuropsychiatric syndrome.

Fredy J. Revilla^{1,2,3}, Matthew D. McMasters¹, Christopher A. Kobet^{1,2}, Alberto J. Espay^{1,3}

RESUMEN

Los síndromes paraneoplásicos se caracterizan por la presencia de signos y síntomas que ocurren lejos del sitio del tumor o de sus metástasis. Muchos de estos síndromes son mediados por hormonas, citoquinas, u otras sustancias secretadas por células tumorales, así como por una respuesta inmune contra el tumor. La presencia de anticuerpos generados para combatir el tumor puede resultar en un síndrome neurológico si las células del sistema nervioso son afectadas. Las primeras descripciones de tales casos datan más de 20 años, cuando los anticuerpos anti-Hu y anti-Yo fueron descritos. Existe una variedad de síndromes paraneoplásicos, incluyendo cuadros neurológicos clásicos y diversos. En este artículo de revisión hemos querido enfatizar un cuadro neuropsiquiátrico que corresponde a un síndrome paraneoplásico descrito recientemente, aunque también puede ocurrir en pacientes sin presencia tumoral aparente. Se trata de la encefalitis asociada a anticuerpos contra los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Nuestro interés en dicho síndrome, como especialistas en trastornos del movimiento, se basa en la presencia común de movimientos anormales en esta enfermedad. Sin embargo los pacientes afectados, la mayoría mujeres con teratoma ovárico, presentan un cuadro mixto, psiquiátrico inicialmente, seguido por epilepsia, empeoramiento de conciencia, disautonomía y distonía orofacial y truncal. Como resultado, la relevancia de la encefalitis asociada a anticuerpos contra los receptores NMDA abarca una variedad de especialidades incluyendo psiquiatría, neurología, oncología, inmunología, radiología, medicina general y cirugía. (*Rev Neuropsiquiatr 2010;73:20-25*).

PALABRAS CLAVE: Encefalitis, anti-receptor NMDA, N-metil-D-aspartato, encefalitis anti-receptor NMDA.

SUMMARY

As early as the late 1990s, a severe and potentially fatal multi-faceted disease, occurring predominantly in women, was reported in Japan. The earliest patients presented with psychosis or memory problems which rapidly progressed into numerous neurological complications which required intensive care. There were many different descriptions and labels attributed to the disease, thus delaying its classification as a paraneoplastic syndrome. In early 2007, this disease was characterized as an acute form of encephalitis-termed anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) encephalitis. (*Rev Neuropsiquiatr 2010;73:20-25*).

KEY WORDS: Encephalitis, anti-NMDA receptor, N-methyl-D-aspartate, NMDA receptor encephalitis.

¹ Gardner Center for Parkinson's Disease and Movement Disorders, Department of Neurology, University of Cincinnati, Cincinnati, Ohio, USA.

² Veterans Affairs Medical Center, Cincinnati, Ohio, USA.

³ University of Cincinnati Neuroscience Institute. Cincinnati, Ohio, USA.

INTRODUCCIÓN

Los receptores NMDA son canales iónicos dependientes del ligando importantes en los procesos de transmisión sináptica y plasticidad neuronal. Estos receptores tienen dos subunidades: NR1 (al cual se liga la glicina), y NR2 (al cual se liga el glutamato). La activación exagerada de los receptores NMDA produce excitotoxicidad, un mecanismo que puede producir muerte neuronal y que se ha postulado como un factor importante en enfermedades neurológicas como epilepsia, demencia y enfermedad cerebrovascular. Por el contrario, una disminución en la actividad de estos receptores puede producir síntomas de esquizofrenia (1).

En el año 2007, Josep Dalmau describió un síndrome neuropsiquiátrico nuevo, al que llamó “encefalitis asociada a anticuerpos contra los receptores NMDA” o “encefalitis anti-receptor NMDA” (2). Los primeros casos descritos fueron mujeres jóvenes con teratomas ováricos que inicialmente desarrollaron un cuadro de psicosis o pérdida de memoria, seguido de un cuadro neurológico severo requiriendo cuidados intensivos. La resección del tumor y terapia inmunológica fueron reportados como tratamientos efectivos en la mayoría de casos, por lo que se postuló que este cuadro representaba un síndrome paraneoplásico, mediado por el sistema inmune. Investigaciones realizadas en el laboratorio de Dalmau demostraron que los anticuerpos patogénicos eran generados contra la subunidad NR1 del receptor NMDA (2).

ASPECTOS HISTÓRICOS

En los noventa y a inicios del 2000, en Japón se describieron casos de encefalitis de etiología desconocida. Los primeros casos reportados en 1997 de encefalitis en pacientes con tumores ováricos, fueron una niña de 15 años (3) y una mujer de 19 años (4). Ambas pacientes mejoraron después de la resección del tumor ovárico. Algunos autores utilizaron el nombre “encefalitis juvenil aguda no-herpética” para describir esta condición. En cuatro pacientes con este tipo de encefalitis se utilizaron muestras antiguas de suero y líquido cefalorraquídeo para confirmar retrospectivamente el diagnóstico de encefalitis asociada a anticuerpos contra los receptores NMDA (después de que Dalmau describiera el síndrome de manera definitiva en el año 2007). En esta serie las pacientes fueron mujeres jóvenes (17 a 33 años de edad) que presentaron un

cuadro prodrómico con síntomas sugerentes de una infección viral, seguido por psicosis, amnesia y posteriormente desarrollaron alteración de la conciencia y un cuadro hiperquinético, con disquinesias orolinguales, que ahora se considera característico. En tres de las cuatro pacientes de esta serie se diagnosticó teratoma ovárico (5).

Pero fue Josep Dalmau, neuro-oncólogo español de la Universidad de Pennsylvania (Philadelphia), quien identificó el mecanismo patogénico responsable de los síntomas en esta enfermedad. Dalmau examinó a una mujer joven con encefalitis, internada en la unidad de cuidados intensivos de su hospital, alrededor del año 2003. El análisis del líquido cefalorraquídeo era consistente con un proceso inflamatorio o autoinmune. La paciente se recuperó por completo después de varios meses de tratamiento de soporte. Dalmau tuvo la buena idea de obtener muestras de suero y líquido cefalorraquídeo. Algunos meses más tarde encontró un caso similar y en los años sucesivos encontró cuatro casos adicionales con características clínicas similares. Dalmau identificó anticuerpos contra los receptores NMDA como responsables del cuadro clínico en sus pacientes iniciales y publicó la primera serie de 12 pacientes mujeres (14– 44 años de edad), 11 de las cuales fueron diagnosticadas con teratoma ovárico y 1 con un teratoma en el mediastino. Ocho de nueve pacientes tratadas con resección del tumor y terapia inmunosupresora mejoraron o se recuperaron completamente. Dos de tres pacientes que no fueron sometidas a tratamiento quirúrgico fallecieron como consecuencia de deterioro neurológico (2). Dalmau presentó sus hallazgos en 90 pacientes en la conferencia anual de la Academia Americana de Neurología en el año 2008. A finales del mismo año publicó las características clínicas y de laboratorio de una serie de 100 pacientes (6). En el año subsiguiente ese número ha llegado a los 300. Esta observación, y el sostenido reconocimiento de la condición que se ha propiciado a raíz de un número creciente de publicaciones y las conferencias dictadas por Dalmau sugieren que esta enfermedad es más común de lo que se había sospechado y probablemente sea insuficientemente reconocida. Los estudios descritos han resultado en un examen de laboratorio de alta sensibilidad y especificidad, actualmente disponible sólo en el laboratorio de Dalmau. La Clínica Mayo pronto tendrá la disponibilidad de practicar este examen. Es posible que otras instituciones pronto cuenten con los recursos para permitir un mayor acceso a este recurso diagnóstico.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

De la serie de 100 pacientes descrita por Dalmau (91 mujeres; edad mediana de 23 años; rango de edad 5 a 76 años), 86 presentaron cefalea, fiebre baja o síntomas no específicos (similares a una infección viral) en las 2 semanas precedentes a la hospitalización. Setenta y siete pacientes presentaron como síntoma inicial un cuadro psiquiátrico prominente, incluyendo ansiedad, agitación, comportamiento extravagante, delusiones paranoides, y alucinaciones visuales y auditivas. Veintitrés pacientes presentaron como síntoma inicial un cuadro de pérdida de memoria reciente, convulsiones, con o sin un cuadro psiquiátrico asociado. En las primeras 3 semanas de enfermedad 76 pacientes tuvieron convulsiones. Ochenta y ocho pacientes presentaron alteración de la conciencia progresando a un cuadro similar al estado de catatonía, con periodos de aquinesia alternando con agitación, respuesta disminuida o paradójica al dolor (por ejemplo: respuesta ausente al estímulo doloroso pero resistencia a la apertura de los ojos). En algunos pacientes se observó ecolalia o lenguaje ininteligible. El contacto visual y la persecución ocular estaban ausentes o se comportaban de manera inconsistente. La mayoría de pacientes desarrollaron disquinesias, inestabilidad autonómica, e hipoventilación central. La ventilación mecánica fue necesaria por periodos variables (mediana de 8 semanas; rango de 2 a 40 semanas). Los movimientos más comunes fueron disquinesias orofaciales: muecas, movimientos masticatorios, movimientos de apertura y cierre mandibular, en algunos casos tan fuerte que se produjeron lesiones de lengua o labios, o traumatismos dentales. Treinta y siete pacientes presentaron arritmias cardíacas. El electroencefalograma demostró actividad lenta en la mayoría, y actividad epileptiforme en algunos casos. La resonancia magnética mostró un aumento de señal en secuencias T2 y FLAIR en diferentes áreas, especialmente en la región meso-temporal, en 55 del total de 100 pacientes. Catorce pacientes fueron sometidos a una biopsia cerebral (resultado normal en 2, manguito perivascular linfocítico en 12, y activación de la microglia en 10). Dos pacientes fallecieron antes de que el tumor fuera investigado. De los 98 restantes, 58 fueron diagnosticados con una neoplasia. Cincuenta y siete de ellos presentaron síntomas neurológicos antes del diagnóstico del tumor (mediana de 8 semanas; rango de 1 a 380 semanas). De los 58 pacientes con tumores, 53 fueron diagnosticados con teratoma ovárico. Los únicos 2 pacientes de sexo masculino con tumores fueron diagnosticados con teratoma testicular y cáncer pulmonar de células pequeñas respectivamente.

Cincuenta y un pacientes recibieron tratamiento quirúrgico (resección del tumor). La mayoría de pacientes, 92, recibió tratamiento inmunosupresor. Cuarenta y siete pacientes se recuperaron completamente, 28 permanecieron con secuelas leves y 18 con secuelas severas. Siete pacientes fallecieron. En general, el pronóstico fue favorable cuando el tumor fue diagnosticado y tratado en los primeros 4 meses siguientes al inicio del cuadro neurológico (6).

En nuestra experiencia, el diagnóstico temprano y la resección del tumor una vez diagnosticado juegan un papel importante en la recuperación del paciente. El primer caso (de un total de 3 casos diagnosticados en nuestro centro médico) fue una mujer afroamericana de 26 años admitida al servicio de psiquiatría con un cuadro de psicosis aguda, con agitación psicomotriz, quien posteriormente presentó convulsiones y alteración del nivel de conciencia. En el examen la paciente estaba despierta pero no respondía a estímulos dolorosos o estímulos verbales. Además presentó distonía de apertura de la mandíbula, opistótonos y catatonía (Figura 1). Numerosos exámenes auxiliares fueron negativos. La resonancia magnética reveló aumento de señal en secuencias T2 y FLAIR en ambos hemisferios cerebelosos. Inicialmente una tomografía y ecografía pélvica fueron negativas, pero la resonancia magnética de pelvis reveló una masa de 9 mm. en el ovario derecho. Después de una ooforectomía la masa fue diagnosticada como un teratoma ovárico (7). Nuestro segundo caso fue una paciente de 23 años, afroamericana, con historia de depresión y enfermedad bipolar, que presentó euforia y delusiones de grandiosidad como síntomas iniciales. Además tuvo impulsividad, episodios de llanto y cefalea. La paciente fue hospitalizada en el servicio de psiquiatría y el cuadro psicótico no mejoró a pesar de recibir tratamiento con neurolepticos. La paciente luego sufrió alteración del nivel de conciencia y desarrolló taquicardia y sudoración excesiva. En la unidad de cuidados intensivos se observaron disquinesias faciales infrecuentes (ver Figura). Las resonancias magnéticas del cerebro y la pelvis fueron normales. El examen de anticuerpos contra los receptores NMDA en el líquido cefalorraquídeo fue positivo.

La paciente fue sometida a una ooforectomía bilateral a pesar de la ausencia de tumores en la resonancia pélvica. La paciente inició un proceso lento de recuperación, alcanzando a caminar normalmente después de 6 meses. El tercer caso fue una mujer afroamericana, de 22 años de edad, con historia de

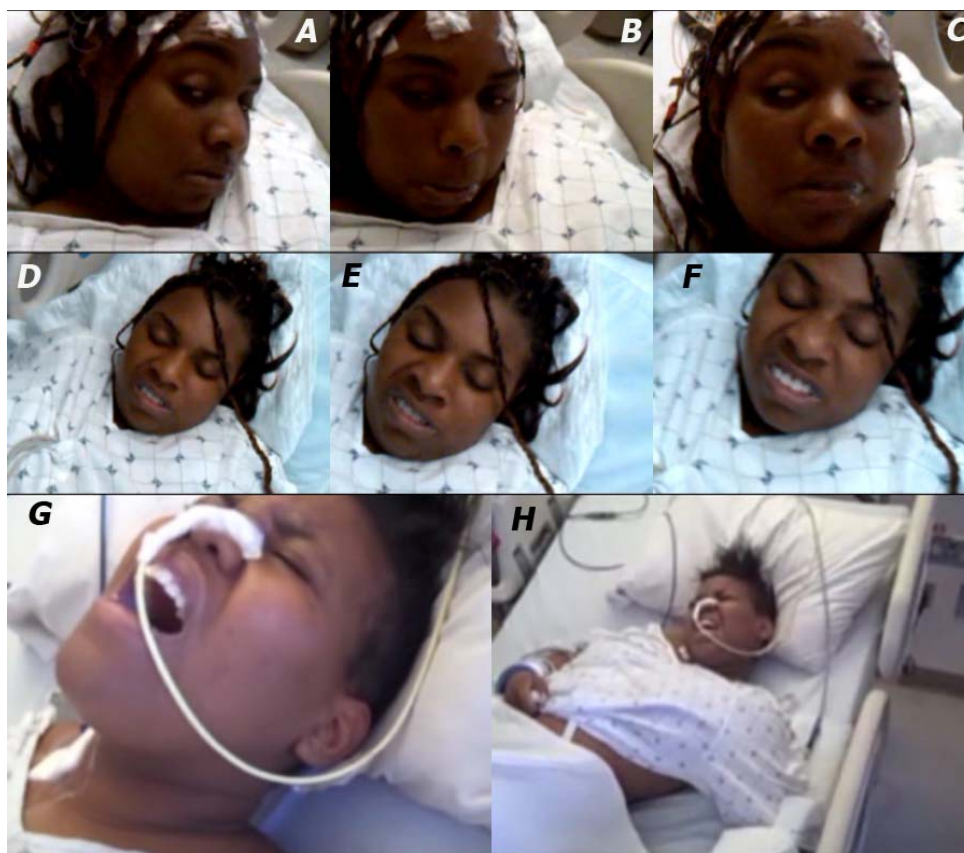


Figura 1: Movimientos anormales en dos pacientes con encefalitis asociada a anticuerpos contra los receptores NMDA.
Disquinesias orofaciales (A-F), distonía de apertura de la mandíbula (G), y opistótonos (H) en dos de nuestras pacientes en la Universidad de Cincinnati

depresión, hospitalizada con alteración del nivel de conciencia, cefalea, mareo, somnolencia y un posible diagnóstico de meningitis y encefalopatía. La paciente presentó taquicardia e hipertensión arterial. Posteriormente presentó alucinaciones y delusiones y fue evaluada por psiquiatría. El examen de anticuerpos contra los receptores NMDA fue positivo en líquido cefalorraquídeo. La resonancia magnética cerebral fue normal pero una resonancia abdominal reveló la presencia de masas en ambos ovarios. El tratamiento con dexametasona en dosis altas por una semana fue efectivo y la paciente mejoró notablemente. La paciente fue sometida a tratamiento quirúrgico y la exploración abdominal reveló teratoma ovárico bilateral. El estado clínico mejoró notablemente después de la resección de los tumores.

Las características clínicas en niños y adolescentes han sido descritas en un estudio reciente (8). Los autores

reportaron un total de 81 pacientes con diagnóstico confirmado de encefalitis asociada a anticuerpos contra los receptores NMDA (69 mujeres y 12 hombres), de los cuales 32 eran menores de edad (18 años de edad o menos, mediana de 14 años, el paciente más joven fue un infante de 23 meses de edad). Seis de los 32 eran varones. Se diagnosticó teratoma ovárico en 56% de mujeres adultas, 31% de menores de 18 años, y 9% de niñas menores de 14 años. Ninguno de los pacientes varones recibió un diagnóstico de tumor. De los 32 pacientes de 18 años de edad o menos, 87,5% presentaron como síntoma inicial un problema de comportamiento o cambio de la personalidad, asociado con convulsiones y alteraciones del sueño en algunos casos; 9,5% debutaron con disquinesias o síndromes distónicos; y 3% con disminución del habla. Setenta y siete por ciento tuvieron convulsiones, 84% movimientos estereotipados, 86% inestabilidad autonómica, y 23% hipoventilación. La respuesta a la

terapia inmunosupresora fue lenta y variable. Setenta y cuatro por ciento de los casos se recuperaron de manera significativa después de recibir tratamiento inmunosupresor o resección del tumor.

Este estudio demostró que la encefalitis asociada a anticuerpos contra los receptores NMDA tiene una prevalencia significativa en niños (aproximadamente 40%). Los pacientes más jóvenes tienen una incidencia menor de tumores, comparados con pacientes adultos. Los síntomas iniciales más comunes en esta población son alteraciones del habla, convulsiones y movimientos anormales. La presentación clínica es similar a la de pacientes adultos, pero las alteraciones autonómicas e hipoventilación son menos frecuentes y de menor severidad en niños (8).

En un reporte reciente se describió un ejemplo de una variación en la gama de síntomas que pueden verse en pacientes con anticuerpos contra los receptores NMDA. Una mujer de 23 años de edad, con una presentación clínica típica y diagnóstico confirmado de anticuerpos contra los receptores NMDA, exhibió un síndrome de opsoclonía-mioclónia y ataxia, en ausencia de un tumor ovárico. La paciente respondió favorablemente a tratamiento inmunológico (9).

TRATAMIENTO

La gran mayoría de casos reportados mejoraron después de la resección del tumor. Los pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico dentro de los primeros cuatro meses del inicio de síntomas neurológicos demostraron el mejor pronóstico de recuperación (6). Otras modalidades de tratamiento incluyeron corticosteroides, inmunoglobulina intravenosa, intercambio de plasma, rituximab, ciclofosfamida y azatioprina. Los pacientes tratados con tratamiento inmunosupresor respondieron al tratamiento más lentamente que aquellos que recibieron tratamiento quirúrgico (8). En algunos casos el tratamiento inmunosupresor fue de poca o nula ayuda, lo cual hace más difícil el manejo de pacientes sin un diagnóstico de tumor (10). Muchos estudios han resaltado la variabilidad de la respuesta al tratamiento. En algunos pacientes la resección del tumor resulta en una mejoría notable en el término de pocos días, mientras que en otros la mejoría puede tomar semanas. Es importante mencionar que una vez que el cuadro clínico mejora, el tratamiento inmunosupresor de mantenimiento no es necesario (11). En nuestra experiencia con 3 casos la resección del teratoma ovárico en 2 de ellos resultó

en una mejoría notable. En el otro caso la decisión de practicar la ooforectomía bilateral, a pesar de que la resonancia magnética abdominal no demostró anormalidades, fue empírica y considerada solamente después de que la paciente experimentó un deterioro sostenido a pesar de la instauración de una variedad de modalidades terapéuticas. La decisión se basó en la frecuencia relativamente alta de teratomas ováricos en mujeres con anticuerpos contra los receptores NMDA y la posibilidad de un tumor microscópico, que no hubiera sido detectado a través del estudio de imágenes. Sin embargo, el tratamiento de esta condición es específico para cada caso y las decisiones clínicas deben hacerse de manera individual.

En resumen, la encefalitis asociada a anticuerpos contra los receptores NMDA es un síndrome autoinmune que puede ser reconocido y tratado adecuadamente gracias al gran número de observaciones que resultaron en el descubrimiento del mecanismo autoinmune patogénico y la disponibilidad, aunque todavía limitada, de un examen de laboratorio con alta sensibilidad y especificidad. En nuestra experiencia, el diagnóstico temprano y la resección del tumor resultan en una mejoría de los pacientes afectados, usualmente mujeres con teratomas ováricos.

Correspondencia:

Fredy J. Revilla.

University of Cincinnati, 260 Stetson St., Suite 2300, Cincinnati, OH 45267-0525;

Correo electrónico: fredy.revilla@uc.edu

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Waxman EA, Lynch DR. N-methyl-D-aspartate receptor subtypes: multiple roles in excitotoxicity and neurological disease. *Neuroscientist* 2005;11(1):37-49.
2. 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(1):25-36.
3. Okamura H, Oomori N, Uchitomi Y. An acutely confused 15-year-old girl. *Lancet* 1997;350(9076):488.
4. Nokura K, Yamamoto H, Okawara Y, Koga H, Osawa H, Sakai K. Reversible limbic encephalitis caused by ovarian teratoma. *Acta Neurol Scand* 1997;95(6):367-73.
5. Iizuka T, Sakai F, Ide T, Monzen T, Yoshii S, Iigaya M, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology* 2008;70(7):504-11.

6. 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(12):1091-8.
7. Ferioli S, Dalmau J, Kobet CA, Zhai QJ, Broderick JP, Espay AJ. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: characteristic behavioral and movement disorder. *Arch Neurol* 2010;67(2):250-1.
8. 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(1):11-8.
9. Kurian M, Lalive PH, Dalmau JO, Horvath J. Opsoclonus-myoclonus syndrome in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Arch Neurol* 2010;67(1):118-21
10. Kleinig TJ, Thompson PD, Matar W, Duggins A, Kimber TE, Morris JG, et al. The distinctive movement disorder of ovarian teratoma-associated encephalitis. *Mov Disord* 2008;23(9):1256-61.
11. Sansing LH, Tuzun E, Ko MW, Baccon J, Lynch DR, Dalmau J. A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3(5):291-6.