

# Encefalitis Autoinmune por Anticuerpos Antirreceptor de NMDA

## Anti-NMDA-Receptor Antibodies Autoimmune Encephalitis

Alejandro Barquero Madrigal <sup>1</sup>

1. Médico Asistente  
Especialista en Psiquiatría,  
Hospital Nacional  
Psiquiátrico, Caja  
Costarricense del Seguro  
Social.

Correspondencia:  
barquero.ale@gmail.com

### Resumen

La encefalitis por anticuerpos antirreceptor N-metil-D-aspartato (NMDAR) es un síndrome autoinmune que fue descrito por primera vez en 2007 por Josep Dalmau. Fue caracterizado originalmente como un evento paraneoplásico asociado con un teratoma de ovario.<sup>1</sup>

En el presente trabajo se revisa el caso de una paciente con un cuadro clínico polimorfo, en el cual no sólo hubo síntomas fuera de los síndromes psiquiátricos más frecuentes, sino que además contaba con una característica particularmente retadora: psicosis que no respondía a los tratamientos instaurados.

**Palabras clave:** encefalitis, anticuerpos antirreceptor NMDA, psicosis, teratoma de ovario.

### Abstract

Encephalitis caused by antibodies against the receptor of N-methyl-D-aspartate (NMDAR) is an autoimmune syndrome, which was first described in 2007 by Josep Dalmau. It was originally characterized as a paraneoplastic event related to an ovarian teratoma.<sup>1</sup>

In this paper it is reviewed the case of a female patient with a very polymorphic clinical presentation, with atypical symptoms out of the range of the most common psychiatric syndromes, but also with a challenging feature: psychosis without response to current evidence-based treatments.

**Keywords:** encephalitis, anti NMDA receptor antibodies, psychosis, ovarian teratoma.

### Introducción

La encefalitis autoinmune con anticuerpos contra receptores de NMDA (NMDAR) no es la única encefalitis originada por anticuerpos contra receptores neuronales. Otros tipos de encefalitis autoinmunes incluyen: encefalitis por anticuerpos contra receptores AMPA y GABA, o contra proteínas como LGI1 y CASPR2.

Muchos de estos receptores neuronales se encuentran en estructuras del sistema límbico, como la amígdala, el hipocampo, la corteza cerebral prefrontal y el córtex temporal. Por lo tanto, los cuadros clínicos que se producen, se caracterizan por trastornos conductuales, pérdida de la memoria o psicosis. Esta es la razón por la que fueron conocidas durante algún tiempo, en forma general, como encefalitis límbicas.

Sin embargo, un término más amplio, moderno y adecuado es encefalitis autoinmunes.<sup>2</sup>

Con respecto a la encefalitis por anticuerpos anti-NMDAR, la evolución clínica se describe en varias etapas, las cuales se revisarán en este artículo.<sup>3</sup>

Al momento de esta revisión, se encontró un único reporte sobre encefalitis anti-NMDAR en Costa Rica.<sup>4</sup> La presente publicación constituye un esfuerzo por visibilizar esta enfermedad en Costa Rica.

### Caso Clínico

Se trata de una paciente femenina de 16 años, sin antecedentes personales patológicos o no patológicos relevantes. A nivel familiar, había un antecedente

de cáncer de útero en una prima. No se detallaron antecedentes familiares de enfermedades psiquiátricas. Nuligesta, tampoco tenía trastornos ginecológicos conocidos, ni antecedentes de intervenciones quirúrgicas.

El funcionamiento basal de la paciente se describió de la siguiente forma: joven respetuosa, tranquila, estudiosa, “casera”, callada, con proyecto de estudiar informática. El motivo de consulta fue un cuadro de instauración aguda, de diez días de evolución, caracterizado por insomnio, discurso errático, agitación psicomotriz y alucinaciones visuales.

La clínica descrita indica que previo buen estado general, sin factores detonantes reconocibles, la joven presentó en horas de la mañana del día inicial, un episodio de inicio abrupto caracterizado por: *“visión oscura, sensación de miedo, gritaba y llamaba a su mamá y luego se desmayó, cayó al piso, su madre la encontró con una respiración forzada, con hiperextensión de extremidades y el cuello, rigidez, temblor y micción, además con un golpe en la región occipital, con una duración total del cuadro de 10 minutos, luego se recuperó y preguntó a su madre qué le sucedió...”*.

Fue llevada por su madre al servicio de urgencias en clínica periférica, donde la vieron triste, deprimida, le aplicaron un relajante muscular y la egresaron con acetaminofén por la cefalea.

De regreso en casa, cursó sin cambio conductual por una semana, luego de la cual se le notó insomne, temerosa, con pesadillas (en las que su madre fallecía, o su hermana se cortaba un dedo), con agitación psicomotriz episódica, y solicitaba dormir con su madre. Transcurrieron tres días con esta conducta, hasta que decidieron consultar nuevamente en clínica periférica. Esta vez, ya con 10 días de evolución, se refirió al Servicio de Urgencias del Hospital Nacional Psiquiátrico Manuel Antonio Chapuí (HNP) con la siguiente nota de envío: *“varios días de evolución de nerviosismo, insomnio, anorexia, lipotimias, trastornos*

*conductuales, descoordinación de ideas, agresividad y sensación de no pertenencia a su cuerpo”*.

Al ser entrevistada, la madre describió que el cuadro había iniciado días atrás con lo que podría haber correspondido a una crisis convulsiva: *“cayó inconsciente, se puso rígida y se orinó”*.

En la primera valoración del estado mental, se describió a la paciente como suspicaz, con afecto inapropiado y, aunque no afloraban delirios, impresionaba que estaba alucinando. Fue contrarreferida a otro centro, con el fin de completar estudios por lesión orgánica, que ayudaran al diagnóstico diferencial. Estuvo varios días en distintos centros de salud, y es hasta el día 15 de evolución que la paciente se vuelve a trasladar al HNP, debido a la falta de hallazgos de organicidad.

Esta vez fue admitida al HNP. El cuadro clínico durante esta estancia mostró un predominio de conductas desorganizadas: *“...continúa con episodios de agitación psicomotriz, con mirada perdida, no se comunica, no responde preguntas, no sigue con su mirada al explorador, no acepta dieta ni el tratamiento, se le mantiene con sonda nasogástrica, con sujeciones en extremidades, con escasos períodos de lucidez (en darle respuestas con un sí o no a su madre y preguntar por sus hermanos). En el tiempo que pasó en Unidad de Cuidados Intensivos pasaba insomne, temerosa, inquieta, se anota por enfermería lo que le han escuchado decir: ‘Dios va a venir, todo va a ser paz, todo va a ser un paraíso, alegría y felicidad’, ‘Por siempre y para siempre Dios’”*.

La desorganización conductual se complicó con eventos como mordeduras que la misma paciente se produjo (por ejemplo, en el labio inferior, o en el dedo índice de una mano, incluso hasta arrancarse la uña).

Para el día 17 de evolución asoció contracciones de comisura labial izquierda, rigidez articular, signo de Meyerson positivo, fiebre (38°C) y creatín fosfoquinasa (CPK) aumentada. Se sospechó un

síndrome neuroléptico maligno pues estaba usando haloperidol, el cual se suspendió. Se indicó biperideno, y se agregaron benzodiazepinas. La aparente impregnación maligna con neurolépticos se descartó, y tras puntuación global en escala de PANSS (escala de síntomas psiquiátricos positivos y negativos) de 130 puntos, se prescribe risperidona. Frecuentemente pasaba con sujeciones mecánicas en extremidades y/o con sonda nasogástrica.

Para el día 37 de evolución, se hizo una junta médica colegiada para discutir el caso, ante la falta de mejoría clínica. Se recomendó ajustar el tratamiento vigente para ese momento: suspender hidroxicina; disminuir progresivamente lorazepam y risperidona, hasta suspender ambos medicamentos. Se coordinó la realización de una resonancia magnética nuclear (RMN) de encéfalo. En este estudio, se encontraron lesiones hiperintensas en secuencias T2 y FLAIR, por lo que se decidió postular el diagnóstico de esclerosis múltiple (EM), indicar el manejo con esteroides y

referir a hospital general para manejo y control.

A la paciente se le dio egreso del HNP en el día 47 de evolución y se refirió al Hospital México (HM) con los diagnósticos: EM, trastorno mental y del comportamiento, infección del tracto urinario.

En el HM, se amplió el diagnóstico diferencial, al no tener una evolución clínica típica de EM. Dentro de los estudios realizados, se enviaron muestras de suero y líquido cefalorraquídeo (LCR) de la paciente al Departamento de Neurología del Hospital Clínic (Barcelona, Hospital Universitario). En el Centro de Neuroinmunología y Trastornos Paraneoplásicos del Hospital Clínic se estudiaron dichas muestras por inmunohistoquímica, sobre cerebro de rata y sobre células HEK transfectadas con las subunidades GluN1 y GluN2. El resultado confirmado fue: muestras positivas por anticuerpos anti NMDAR. En el Cuadro 1 se resumen los hallazgos de laboratorio y gabinete durante el internamiento de esta paciente. (Ver Cuadro 1).

Examen	Hallazgos de Relevancia
Hemogramas	Anemia microcítica; leucocitosis: máxima 15.650 leucocitos, con 75% de segmentados.
Bioquímica sanguínea	CPK aumentada (3844U/l); AST: 86 U/L, ALT: 59 U/L Función renal, función tiroidea, perfil lipídico, proteínas totales y fraccionadas, electrolitos (Na, K, Cl, Ca, Mg), cobre sérico y ceruplasmina: dentro de límites normales.
Inmunológicas	Factor reumatoide: negativo, PCR (+) Anticuerpos ANA, C3, C4, ANCAc, ANCAp, anticardiolipina: negativos; Serología por hepatitis y SIDA: negativos.
Hemocultivo	Negativo a las 24 y 48 horas, y a los 5 días.
Aspirado nasofaríngeo	Normal.
Orina de 24 horas	Microproteinuria
Urocultivo	Positivo por <i>E. coli</i>
Punción lumbar	Líquido cefalorraquídeo transparente, no se observan: levaduras, coágulos, ni microorganismos Gram negativos. Celularidad: 2 eritrocitos/ $\mu$ l y <1 leucocito/ $\mu$ l. Glucorraquia: 83mg/dl. Proteinorraquia: 37mg/dl (globulinas: negativo). Cultivos negativos (a las 24 y 48 horas), VDRL negativo.
Ultrasonido de abdomen	Normal (con "mínimo derrame pleural derecho").
Electrocardiograma	Ritmo sinusal, sin datos de isquemia.
Electroencefalograma	Normal (en vigilia)
Electromiografía (con velocidad conducción nerviosa)	"Compatible con posible relación lesión de raíz L5".
TAC de cerebro	Sin medio de contraste: "normal". Con medio de contraste: "discreta atrofia subcortical".
RMN de encéfalo	"Lesiones puntiformes hiperintensas en T2 y FLAIR, de ambos lóbulos frontales, región insular derecha y hemisferio cerebeloso derecho que debe evaluarse en el contexto clínico. Una posibilidad es la de trastornos de la sustancia blanca y de la mielinización".

Cuadro 1. Hallazgos de laboratorio y gabinete a lo largo del internamiento.

## Discusión

Algunos de los pacientes catalogados clínicamente con diagnósticos psiquiátricos podrían tener más bien encefalitis por anticuerpos anti NMDAR. Sin embargo, con sólo la presentación clínica inicial, no es fácil diferenciar los cuadros de delirio, psicosis o bien este tipo de encefalitis no infecciosas.<sup>5</sup>

Un elemento característico de presentación de las encefalitis autoinmunes es la afectación en personas jóvenes, con edad promedio de aparición a los 25 años.<sup>3</sup> El diagnóstico definitivo se hace mediante la detección en LCR de los anticuerpos anti NMDA (no todos los pacientes mostrarán títulos séricos de anticuerpos, y esto no excluye el diagnóstico). También hay resultados en algunas pruebas que pueden orientar el diagnóstico (ver Cuadro 2).<sup>6</sup>

Al revisar las pruebas de laboratorio y gabinete, aunque no eran definitivas, concordaban con lo que se ha publicado en la literatura como hallazgos inespecíficos. Por ejemplo, las “lesiones puntiformes hiperintensas en T2 y FLAIR, de ambos lóbulos frontales, región insular derecha y hemisferio cerebeloso derecho...” del reporte de RMN.

Dado que el diagnóstico es de laboratorio inmunológico, una recomendación a raíz de este caso sería ampliar las posibilidades en los hospitales costarricenses, en cuanto al acceso a pruebas específicas para el diagnóstico de los cuadros de encefalitis agudas no infecciosas; o bien, establecer canales que faciliten el envío de muestras a centros especializados que permitan este análisis.

Fase de enfermedad	Características presentes en la paciente
<b>Prodrómica</b>	No se anotan síntomas que la sustenten.
<b>Psicótica</b>	<i>“...varios días de evolución de nerviosismo, insomnio, anorexia, lipotimias, trastornos conductuales, descoordinación de ideas, agresividad y sensación de no pertenencia a su cuerpo”.</i>
<b>No respuesta</b>	<i>“...con mirada perdida, no se comunica, no responde preguntas, no sigue con su mirada al explorador, no acepta dieta ni el tratamiento, se le mantiene con SNG, con sujeciones en extremidades, con escasos periodos de lucidez...”</i>
<b>Hiperquinética</b>	<i>En el tiempo que pasó en Unidad de Cuidados Intensivos pasaba insomne, temerosa, inquieta, se anota por enfermería lo que le han escuchado decir: ‘Dios va a venir, todo va a ser paz, todo va a ser un paraíso, alegría y felicidad’, ‘Por siempre y para siempre Dios’”. La desorganización conductual avanzó a eventos como mordeduras que la misma paciente se produjo (por ejemplo, en el labio inferior, o en el dedo índice de una mano, incluso hasta arrancarse la uña). Asoció contracciones de comisura labial izquierda, rigidez articular, signo de Meyerson positivo, fiebre (38°C), CPK aumentada. Se sospechó un síndrome neuroléptico maligno.</i>
<b>Recuperación gradual</b>	No se conoció en el HNP.

Cuadro 2. Signos y síntomas de la paciente que sugerían encefalitis autoinmune.

## Conclusiones

El número de casos reportados de encefalitis anti NMDAR en Costa Rica va en aumento y, tal como en otros países, es posible que supere al sospechado.

Cuando un paciente joven, especialmente femenina, presenta un cuadro psicótico de instauración

aguda, con características extravagantes, poca respuesta a los antipsicóticos comunes y marcado compromiso del lenguaje, no se debe esperar a que avance a otras fases para sospechar una encefalitis autoinmune. El diagnóstico definitivo lo hacen la determinación de anticuerpos específicos en LCR y suero. La paciente del caso tenía varias características que sugerían el diagnóstico final.

## Contribuciones

El autor recopiló y redactó el material completo de este artículo.

## Conflictos de Interés

Nada por declarar.

## Referencias

1. Dalmau J, Tüzün E, Wu HY et al . Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007; 61(1): 25-36.
2. Santiesteban N, Merayo R. Encefalitis sinápticas autoinmunes. *Revista Mexicana de Neurociencia* 2011; 12(4): 204-9.
3. Iizuka T, Sakai F, Monzen T, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: Long-term outcome without tumor removal. *Neurology* 2008; 70(7): 504–11.
4. Gutiérrez A, Barboza M. (2013). Encefalitis por anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato: presentación de un caso. *Rev Cubana Neurol Neurocir* 2013; 3(1): 83-7.
5. Marques I, Teotónio R, Cunha C, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis presenting with total insomnia — A case report. *J Neurol Sci* 2014; 336: 276–280.
6. Dalmau J, Lancaster E, Martinez E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011; 10(1) 63-74.