

## Caso de interés clínico

# Encefalitis por Anticuerpos contra el Receptor NMDA: un diagnóstico diferencial neuropsiquiátrico

[NMDA Receptor Antibody Encephalitis: a neuropsychiatric differential diagnosis]

Ireni Mendieta<sup>1</sup>; Manuel Álvarez<sup>1</sup>; Katherine Carrión<sup>1</sup>; Pedro García<sup>1</sup>; Melissa Jordán<sup>1</sup>; Irenka You<sup>1</sup>; Pahola Araujo<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Dr. Gustavo Nelson Collado Ríos. <sup>2</sup>Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid. Panamá.

**Palabras Claves:** Encefalitis Anti-NMDA Receptor, Neuropsiquiátrico, Teratoma ovárico, Corticosteroides, Inmunoglobulina Intravenosa.

**Keywords:** Anti-NMDA Receptor Encephalitis, Neuropsychiatric, Ovarian Teratoma, Corticosteroids, Intravenous Immunoglobulin.

**Correspondencia a:**  
Dra. Ireni Mendieta  
irenimendieta@gmail.com

Dr. Manuel Álvarez  
dr.manu.alvarez10@gmail.com

**Recibido:** 19 de ene de 2021.  
**Aceptado:** 20 de may 2021  
**Publicado:** 15 de jun 2021

**Aspectos bioéticos:**  
Los autores declaran que no existe conflicto de interés alguno asociado en la publicación de este manuscrito. Contamos con el consentimiento informado de la paciente. El presente trabajo fue avalado por el Comité de Bioética de la Investigación del ICGES.

## Resumen

La Encefalitis por Anticuerpos contra el Receptor NMDA es un reto debido a la amplia lista de posibilidades diagnósticas a las que se asemeja la sintomatología inicial. Es una enfermedad cuya fisiopatología está dada por la generación y acción de anticuerpos, inducidos mayormente por agentes externos (virus) e internos (algunos tumores), sobre NMDAR (receptor N-metil-D-aspartato) que puede cursar con alteraciones neurológicas, psiquiátricas y autonómicas, usualmente afectando a población femenina adulta joven y que en ocasiones forma parte de un síndrome paraneoplásico. Su manejo se basa en inmunoterapia con corticosteroides, inmunoglobulina intravenosa o en casos refractarios, plasmaféresis. La eficacia de estas terapias aumenta con el diagnóstico oportuno, sin embargo con frecuencia el tratamiento se aplica tardíamente por lo difícil del acierto diagnóstico. Presentamos el caso clínico de una femenina de 22 años, que debutó con manifestaciones neuropsiquiátricas, inicialmente medicada con antipsicóticos y que desarrolló rigidez, aumento de creatina quinasa y estatus epiléptico, por lo cual se sospechó síndrome neuroléptico maligno, ameritando hospitalización en la unidad de cuidados intensivos. Ante la nula mejoría, se replanteó el diagnóstico, con sospecha de encefalitis autoinmune y se instauró el tratamiento específico, con lo cual la paciente pudo retornar a su vida diaria sin déficit.

## Abstract

NMDA Receptor Antibody Encephalitis is a challenge due to the wide list of diagnostic possibilities to which the initial symptomatology resembles. It is a disease whose physiopathology is given by the generation and action of antibodies, mostly induced by external agents (virus) and internal (some tumors), on NMDAR (N-methyl-D-aspartate receptor) that can present with neurological, psychiatric and autonomic alterations, usually affecting young adult female population and that sometimes is part of a paraneoplastic syndrome. Its management is based on immunotherapy with corticosteroids, intravenous immunoglobulin or in refractory cases, plasmapheresis. The efficacy of these therapies increases with timely diagnosis, however, treatment is often applied late due to the difficulty of correct diagnosis. We present the clinical case of a 22-year-old female, who debuted with neuropsychiatric manifestations, initially medicated with antipsychotics and who developed rigidity, increased creatine kinase and status epilepticus, for which neuroleptic malignant syndrome was suspected, warranting hospitalization in the intensive care unit. Given the lack of improvement, the diagnosis was reconsidered, with suspicion of autoimmune encephalitis, and specific treatment was started, with which the patient was able to return to her daily life without deficits.

## Caso clínico

Femenina de 22 años, soltera, sin antecedentes médicos conocidos, quien presentó en marzo de 2020, cuadro clínico de aproximadamente un mes de evolución de insomnio seguido de alteración en la conducta e inatención; por lo cual es llevada por su madre a consulta ambulatoria de psiquiatría. Inició medicación con benzodiazepinas en hora sueño (no recuerda nombre ni dosis), sin mejoría. Ante la persistencia de síntomas, en cita control con psiquiatría, se tomó la decisión de iniciar aripiprazol (familiar

no tiene claro el diagnóstico de manejo ni dosis de antipsicótico atípico).

Luego de un día de terapia farmacológica es llevada al servicio de urgencias del Hospital Anita Moreno (La Villa de Los Santos) por evolución tórpida: aprosexia, mutismo, alucinaciones visuales y dificultad en la marcha. En dicha evaluación, cursó con agitación psicomotora, por lo cual se aplicó haloperidol IM en #1 ocasión (madre no recuerda dosis).

Se ingresó a sala de psiquiatría y en 24 horas desarrolló fiebre, rigidez generalizada y elevación de creatina quinasa (CK). Fue trasladada al Hospital Gustavo Nelson Collado Ríos en Chitré para evaluación por el servicio de medicina interna, donde presentó convulsiones tónico clónicas con generalización bilateral sin completa recuperación del estado de alerta en períodos post ictales. Ante el estatus epiléptico convulsivo se protegió la vía aérea e ingresó a la unidad de cuidados intensivos de dicho hospital.

No había antecedentes de enfermedades previas en la infancia y adolescencia, traumatismos, convulsiones ni trastornos psiquiátricos. Su crecimiento y desarrollo fue acorde para la edad, completó estudios primarios y secundarios satisfactoriamente, cursando estudios universitarios.

Sin historia de abuso de sustancias tóxicas, alergias, cigarrías ni consumo de medicamentos o productos herbolarios. No hubo cuadros respiratorios ni gastrointestinales previos a su consulta. Sus vacunas son completas. Antecedente familiar de primas con cáncer de mama a los 24 años.

Al ingreso: normotensa, frecuencia cardíaca 101 latidos/minuto, 22 respiraciones/minuto, SaO<sub>2</sub>% 98%, fiebre de 38.6°C.

Se encontraba alerta, mutista e inatenta. Las funciones mentales no fueron evaluables. Reflejos de estiramiento osteomuscular ¾ global y simétrico, no presentaba clonus, Babinski ni sucedáneos. La sensibilidad, propiocepción, estereognosis, palestesia y marcha no fueron evaluables. Signos meníngeos y atáxicos ausentes. Tono aumentado, trofismo normal, fuerza muscular 5/5 global y simétrica. Mioclonías focales orofaciales, sin fasciculaciones.

#### Analítica de ingreso (Ver tabla No.1)

Fue ingresada a la unidad de cuidados intensivos con sospecha de síndrome neuroléptico maligno secundario a uso de antipsicóticos. En su estancia, presentó elevación progresiva de CK hasta 5000 mcg/dl con posterior descenso a 27 mcg/dl tras mantener fluidoterapia; recibió además, antibióticos de amplio espectro por sospecha de neumonía asociada al ventilador y se le realizó traqueostomía. La función renal se mantuvo preservada. Luego de 12 días intrahospitalarios es extubada y trasladada a la unidad de semi intensivo de medicina interna. La pacien-

Figura No.1. La ruptura de la tolerancia lleva a las enfermedades autoinmunes.

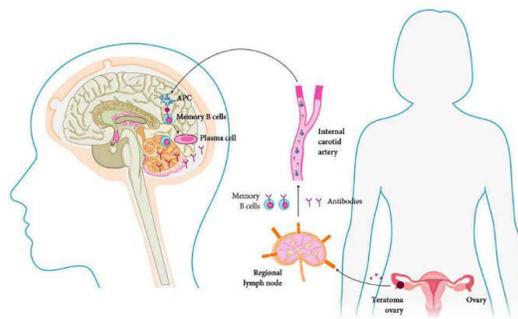


Tabla No.1. Resultados de laboratorios sanguíneos realizados a la paciente a su ingreso hospitalario.

#### Hemograma

Hemoglobina	12.3 g/dl (Hcto: 40%)
Glóbulos blancos	10,000/ml (65% N, 22% L)
Plaquetas	263,000/ul

#### Química sanguínea

Glucosa	98 mg/dl
Electrolitos	Na <sup>+</sup> : 140 K <sup>+</sup> : 4.0 PO <sup>4-</sup> : 3.2 Mg <sup>++</sup> : 2.0 Ca <sup>++</sup> : 9.2
Creatinina	0.98 mg/dl BUN (7.5 mg/dl)
Albúmina	3.8 mg/dl
LDH	131 mg/dl
TGO	15 mg/dl
TGP	13 mg/dl
Fosfatasa alcalina	102 mg/dl
CK	1094 mcg/L

Hemograma y perfil de coagulación normales. Química sanguínea con aumento significativo de creatina quinasa (CK). Valor normal: 10-120 mcg/L. Fuente: Expediente clínico. Servicio de Medicina Interna. Hospital Dr. Gustavo Nelson Collado Ríos. Herrera 2020.

te evolucionó tópidamente con cuadro febril, persistencia de rigidez generalizada, mioclonías orofaciales, y con nula interacción con el medio externo a pesar de medicación con anticonvulsivantes y benzodiazepinas en dosis creciente.

Durante este período se le realizaron diversos estudios, entre ellos:

Dos punciones lumbares (Ver tabla No.2). Hemocultivos periféricos negativos. Cultivo de secreción por traqueostomía: Pseudomona aeruginosa sensible. Panel inmunológico y metabólico sin alteraciones. Radiografía de tórax sin nuevos infiltrados.

Dos resonancias magnéticas cerebrales contrastadas y una angioresonancia cerebral sin alteraciones. Dos electroencefalogramas con hallazgos de pseudoconvulsiones. Tomografía de senos paranasales con datos de pansinusitis.

Ante la persistencia febril se inició antibioticoterapia para cobertura en senos paranasales y *P. aeruginosa* en secreción por traqueostomía (vancomicina 1 g/12h y ciprofloxacina 400 mg/8h). Luego de 72 horas no hubo respuesta satisfactoria por lo cual se añadió antifúngico (caspofungina dosis de inicio 70 mg y luego 50 mg c/día); sin embargo sin respuesta a los fármacos.

Se replanteó el diagnóstico. El debut de síntomas psicóticos en una paciente joven, sin antecedentes, con persistencia febril y leucocitos aumentados en el líquido cefalorraquídeo sugirió dentro de los diagnósticos diferenciales, la encefalitis autoinmune.

Se decidió completar 5 dosis de 1g de Metilprednisolona diaria, con mejoría clínica. Al segundo día se tornó afebril, con contacto visual y disminución de las mioclonías orofaciales. Al quinto día la paciente fue capaz de obedecer órdenes, reconocer a sus familiares y contestar preguntas sencillas.

Se solicitó la evaluación por telemedicina al servicio de Neurología del Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid; en donde se consideró encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA como primer diagnóstico, con una puntuación de APE SCORE: 5 puntos, el cual proporciona una sensibilidad de 97,7% y especificidad de 77.9% para probabilidad de encefalitis autoinmune.

Dentro de las sugerencias, completó un ciclo de 5 dosis de Inmunoglobulina Intravenosa 0.4 mg/Kg/día. Además, se realizó cribado según edad por malignidades. La tomografía toraco-abdomino-pélvica fue normal, al igual que el USG transvaginal. El USG de mama reportó un quiste complejo de 0,9 mm en la mama derecha. Ante este hallazgo y los antecedentes familiares de múltiples primas con cáncer de mama a partir de los 24 años, se solicitó biopsia por radiología intervencionista, resultando sin hallazgos neoplásicos.

El resultado del líquido cefalorraquídeo para anticuerpos contra el receptor NMDA fue positivo. La paciente ingresó a un programa riguroso de fisioterapia, fue dada de alta con seguimiento por Neurología con estudio tomográfico cervico-toraco-abdomino-pélvico control, electroencefalograma y ultrasonido de mama en 6 meses. Cursa sin secuelas neurológicas, realizando sus actividades de la vida diaria de manera independiente y continuando sus estudios universitarios. No ha vuelto a presentar episodios convulsivos, se mantiene con fármacos antiepilépticos (levetiracetam 500mg vo BID). Por el momento, sin terapia inmunosupresora ni inmunomoduladora, sin recaídas.

## DISCUSIÓN

La encefalitis Anti-NMDAR es una entidad autoinmunitaria caracterizada por anticuerpos en LCR contra la subunidad GluN1 del receptor NMDA (Ver figura No.1). Está descrito en la literatura que predomina en mujeres jóve-

Tabla No.2. Resultado de análisis de líquido cefalorraquídeo.

### Punción lumbar

Proteínas	15 mg/dl
Glucosa	76 mg/dl
Glóbulos blancos	16/mm <sup>3</sup> con predominio polimorfonuclear
FilmArray viral	Negativo
Cultivos por bacterias y hongos de líquido cefalorraquídeo	Negativo
Tinta china	Negativo

El análisis reportó tendencia a la disminución de proteínas (normal: 15-60 mg/dl) y aumento de glóbulos blancos (normal: 0-5 mg/dl). Fuente: Expediente clínico. Servicio de Medicina Interna. Hospital Dr. Gustavo Nelson Collado Ríos. Herrera 2020.

Tabla No.3. Criterios diagnósticos para encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA.

1. Instauración rápida (en menos de 3 meses) de un mínimo de 4 de los siguientes 6 grupos mayores de síntomas:

- Alteración cognitivo-conductual o síntomas psiquiátricos
- Trastorno del lenguaje (discurso verborreico, reducción verbal o mutismo)
- Crisis epilépticas
- Movimientos anormales, discinesias, rigidez o posturas distónicas
- Disminución del nivel de consciencia
- Disfunción autonómica o hipoventilación central

2. Al menos uno de los siguientes resultados en las pruebas complementarias:

- EEG anormal (enlentecimiento o actividad desorganizada focal o difusa, actividad epiléptica o extreme delta brush).
- Líquido cefalorraquídeo con pleocitosis o bandas oligoclonales.

3. Exclusión razonable de otros trastornos

Fuente bibliográfica: Guasp M. Encefalitis por anticuerpos contra el receptor de NMDA. Med Clin. 2017 [2]:71–79.

nes, lo cual coincide con la presentación de nuestro caso, haciendo referencia a una femenina de 22 años [3].

Venkatesan en su revisión sobre encefalitis autoinmune en 2020, plantea la coexistencia de tumores malignos en mujeres (52%), siendo el teratoma ovárico el que más prevalece; sin embargo, no demostramos malignidad asociada en nuestra paciente [4].

Las manifestaciones clínicas predominantes fueron neu-

ropsiquiátricas, incluyendo: insomnio, inatención, cambios conductuales y mutismo, muy acorde al reporte de caso publicado por Forero en 2019 [8].

En nuestro caso, hubo confusión con síndrome neuroléptico maligno debido a la presencia de catatonía; sin embargo, Forero en su reporte, describe que en pacientes jóvenes puede presentarse de manera similar ante la exposición a fármacos antipsicóticos [8].

Florange en 2009, plantea manifestaciones neurológicas como trastornos del movimiento hasta en 84%, siendo las convulsiones focales y generalizadas un 77% y las discinesias orolingüofaciales un 45%. Ambos síntomas fueron característicos en nuestra paciente.

El diagnóstico de encefalitis Anti-NMDAR se considera probable si se cumplen los tres criterios diagnósticos (Ver tabla No.3). En este caso, la paciente cumplió criterios clínicos y de líquido cefalorraquídeo, además se descartaron etiologías autoinmunes del tejido conectivo, infecciones y malignidades. El diagnóstico definitivo consiste en demostrar la presencia de anticuerpos IgG anti-GluN1 en líquido cefalorraquídeo (sensibilidad 100%), lo cual resultó positivo en nuestro caso [9].

En el reporte de Forero en 2019, la resonancia magnética cerebral puede ser normal en el 50% de los casos (dato que coincide con nuestra paciente); sin embargo, en el 50% restante, se observan imágenes no específicas como: hiperintensidades en hipocampos, corteza frontal basal, ganglios basales, tallo cerebral y cordón espinal en las secuencias T2 y FLAIR [8].

En cuanto al tratamiento, la paciente tuvo mejoría notoria con inmunoterapia. Guasp en 2017 describe respuesta satisfactoria con corticosteroides (1 g de Metilprednisolona IV por 3-5 días) e Inmunoglobulina Intravenosa (0,4 g/kg/día por cinco días), ambos recibidos por la paciente. En casos refractarios está descrito el uso de plasmaféresis y fármacos de segunda línea como Ciclofosfamida y Rituximab [9].

El riesgo de recidiva de encefalitis es 10-25% [2,8]. A pesar de la severidad de la encefalitis y hospitalizaciones prolongadas, usualmente el pronóstico es favorable, con recuperación completa en 80%; lo cual es acorde a la evolución de nuestra paciente, logrando retornar a sus actividades diarias sin secuelas [8].

## CONCLUSIONES

La Encefalitis por anticuerpos contra NMDAR representa una patología compleja y variada de síntomas neuropsiquiátricos, autonómicos y de trastornos del movimiento confundida con entidades como síndrome neuroléptico maligno, infecciones o trastornos psiquiátricos, que se confirma mediante detección de NMDAR en LCR. Debido a esto, el tratamiento específico usualmente es tardío;

como primera línea se indican corticoides, inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis, en segunda línea, rituximab y ciclofosfamida. El caso presentado representa el grupo de encefalitis por anticuerpos contra NMDAR no asociado a malignidades y con respuesta completa a inmunoterapia.

## REFERENCIAS

- [1] Dalmau J. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *The Lancet Neurology* [Internet]. 2019 [citado 2 diciembre 2020];[18-11]:1045–1057. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1474442219302443>.
- [2] Dutra L. Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* [Internet]. 2018 [citado 1 diciembre 2020];[1]:41–49. Disponible en: [https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-282X2018000100041&script=sci\\_arttext](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-282X2018000100041&script=sci_arttext).
- [3] Pérez-Gilbert Y. Encefalitis Autoinmune Antirreceptor de NMDA. *Rev Ecuat Neurol* [Internet]. 2017 [Citado 1 Ene 2020]; [1]. Disponible en: [http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2631-25812017000300046](http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2631-25812017000300046).
- [4] Venkatesan A. Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment. *ACS Chemical Neuroscience* [Internet]. 2017 [citado 30 noviembre 2020]; [12]:2586–2595. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acchemneuro.7b00319>.
- [5] Lynch D. Chapter Eleven-Anti-NMDA Receptor Encephalitis: Clinical Features and Basic Mechanisms. En: Pasternak G, ed. by. *Advances in Pharmacology* [Internet]. 2018 [citado 9 diciembre 2020]. pp. 235–260. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1054358917300704>.
- [6] Huang Q. Anti-N-Methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a review of pathogenic mechanisms, treatment, prognosis. *Elsevier* [Internet]. 2020 [citado 10 diciembre 2020];(1727). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006899319306031>.
- [7] Florange N. Anti-N methyl D aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* [Internet]. 2009 [citado 10 diciembre 2020];[1]:11–18. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006899319306031>.
- [8] Forero E. Anti-NMDA receptor encephalitis. Case Report and Literature Review. *rev.fac.med* [Internet]. 2019 [citado 10 diciembre 2020];[2]:113–120. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0121-52562019000200113&script=sci\\_abstract&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0121-52562019000200113&script=sci_abstract&lng=en).
- [9] Guasp M. Encefalitis por anticuerpos contra el receptor de NMDA. *Med Clin* [Internet]. 2017 [citado 9 diciembre 2020];[2]:71–79. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025775317307972>.