

Reporte de caso

Encefalitis por anti-NMDA secundaria a trauma craneoencefálico.

Encephalitis due to anti-NMDA secondary to cranioencephalic trauma.

Rangel José*, Lee Donna**, Berenguer Mauricio**, Gracia Fernando, APMC***.

*Residente de Neurocirugía. **Servicio de Neurología. Hospital Santo Tomás. Panamá, Decano de la Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Interamericana de Panamá

Palabras claves:

encefalitis, nmda, trauma, autoinmune

Keywords:

Encephalitis, nmda, trauma

Correspondencia a:
Dr. Fernando GraciaCorreo electrónico:
electrónico: fegra@medicospaitilla.com

Conflicto de interés: La autora declara no tener conflicto de interés alguno asociado a esta publicación.

Resumen

Se define la encefalitis como la inflamación del cerebro de causa infecciosa o inmunitaria. La encefalitis por anti-NMDA, es de causa inmunitaria frecuentemente asociado a tumores, y menos frecuente por trauma. Se Presenta caso de paciente femenina de 18 años de edad la cual se le diagnostica encefalitis por Anti-NMDA secundaria a trauma craneoencefálico, iniciando síntomas psiquiátricos con secuelas neurológicas. Recibió tratamiento por infecciones respiratorias a repetición lo que retardo el tratamiento con inmunoterapia. Se realizó revisión de los archivos del Hospital Santo Tomas entre los años 2012 al 2017, encontrándose 3 casos diagnosticados de encefalitis por anti-NMDA, Dos de estos casos asociados a tumores y uno por trauma craneoencefálico.

Abstract

Encephalitis is defined as inflammation of the brain due to infectious or immune causes, anti-NMDA encephalitis is a frequent immune cause associated with a tumor, and very rare due to trauma. We present a case of an 18-year-old female patient who was diagnosed with anti-NMDA encephalitis secondary to head trauma, initiating psychiatric symptoms with neurological sequelae, her treatment was delayed due to infections that prevented the placement of immunotherapy. A review of 3 cases of NMDA encephalitis diagnosis was made in the HST between 2012 and 2017. Two of these cases were due to tumors and one due to head trauma.

INTRODUCCIÓN

Se define la encefalitis como la inflamación del cerebro de causa infecciosa o inmunitaria. La encefalitis por Anti-NMDA es de causa inmunitaria frecuentemente asociada a tumores, y muy poco frecuente por trauma. En el Hospital Santo Tomas se han descrito 3 casos de encefalitis autoinmune por Anti-NMDA, observados en pacientes con: ovario poliquístico, un teratoma de ovario, y en trauma craneoencefálico.

Fue descrito en el 2007, como un desorden para neoplásico, que ocurre en mujeres con teratoma del ovario[1]. Actualmente se han descrito casos no asociados a tumor y se puede originar en niños y adultos tanto hombres como mujeres[2]. Encefalitis por anti-NMDA es la más frecuente encefalitis por anticuerpos y es la segunda causa más común después de encefalo-mielitis aguda diseminada[2].

De acuerdo a las series de pacientes se reporta un aproximado de 1 a 4 % en la población de pacientes con encefalitis

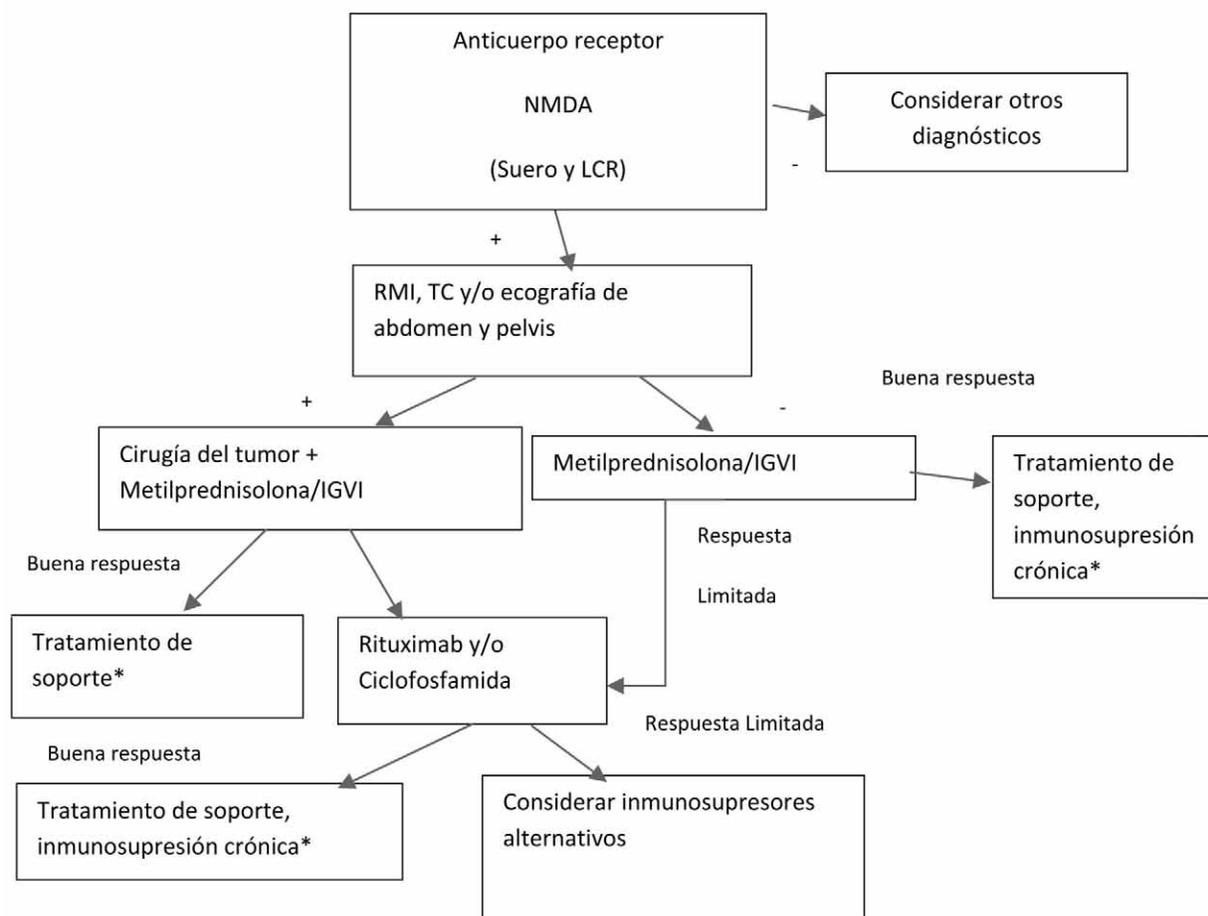
de causa desconocida. En el trauma craneo-encefálico, al año 2017 se han descrito 60 casos de encefalitis por Anti-NMDA en donde el tiempo de inicio de los síntomas se puede ver hasta después de 1 año con un tiempo ideal para la intervención de 6 meses a 1 año[3].

El tratamiento actual se centra en la inmunoterapia y la apropiada resección del tumor si existe, corticoesteroides y las inmunoglobulinas intravenosas o plasmaféresis. Rituximab están recomendados en la respuesta inmunológica[4] (Ver fig. 1).

CASO CLINICO

Paciente femenina de 18 años de edad, previamente sana, sin antecedentes personales ni familiares patológicos, ni consumo de sustancias. Con trauma craneoencefálico leve sin pérdida de conocimiento. Inicia cuadro de desorientación progresiva dos semanas después, con cambios en la conducta, alteración en la me-

Figura 1



*Considerar vigilancia tumoral durante los 2 primeros años tras el diagnóstico
Adaptado de Florance et al. Curr Opin Pediatr 200,22.739-44

moria, alucinaciones auditivas y foto sensibilidad. Fue atendida inicialmente y se le tomó radiografía de cráneo la cual fue normal. La paciente persistía con cefalea bifrontal, opresiva, alteraciones en la memoria reciente e insomnio.

Seguidamente, presenta movimientos involuntarios anormales, se hospitaliza. Se da tratamiento con analgésicos y anticonvulsivantes. La tomografía computarizada cerebral fue reportada como normal.

Persiste cefalea intensa, foto sensibilidad, vómitos, hipersensibilidad auditivas, alucinaciones auditivas. Fue evaluada por psiquiatría, con diagnóstico de probable síndrome frontal. Ingresa a la unidad de cuidados intensivos para soporte ventilatorio y manejo de las convulsiones.

El electroencefalograma es sugestivo de encefalopatía difusa, La Resonancia magnética cerebral fue normal. La paciente desarrolla disquinesias orofaciales e hiperreflexia generalizada, las cuales solo ceden a la sedación profunda con propofol. El líquido cefalorraquídeo fue normal al igual que las pruebas virales, bacterianas y micoti-

cas. (Herpes virus Cito-megalovirus, enterovirus), prueba de embarazo (negativo). El SPECT fue anormal, demostrando hipo-perfusión frontotemporal derecha, Ultrasonido abdominal negativo por masa tumoral. Anticuerpos IgG -NMDA sérico: positivo. La paciente fue tratada con metil-prednisolona e inmunoglobulinas endovenosas con recuperación parcial de su estado neurológico. Con un Glasgow de 10/15, confusa, bradisíquica y no sigue ordenes sencillas, sin otras focalidades neurológicas. La paciente fue tratada con: metilprednisolona e inmunoglobulinas endovenosas en la fase aguda. Se dio tratamiento con Rituximab 1 gramo endovenoso y se repitió la dosis a los 15 días, con un mejoría significativa de su estado neurológico. Con leve inestabilidad a la marcha e incorporándose a su vida familiar y escolar.

DISCUSIÓN

Encefalitis por Anti-NMDA representa el primer síndrome mejor descrito en la nueva clase de encefalitis por anticuerpos en los últimos 5 años. El complejo desorden re-

quiere del manejo y cuidado de múltiples especialidades por lo cual requiere de una alta sospecha y de manejo multidisciplinario, para poder iniciar el tratamiento oportuno a tiempo y que se puedan evitar las complicaciones.

En su mayoría los pacientes inician con un cuadro prodrómico pseudoviral. En las siguientes 1-4 semanas inician los síntomas psiquiátricos tales como: psicosis, agitación, alucinaciones, manía, verborrea, mutismo, insomnio, déficits amnésicos (frecuentemente crisis epi-lépticas), seguido posteriormente en semanas a meses de un periodo de cuidados intensivos con manifestaciones tales como: Movimientos anormales (discinesias), reacciones disociadas, catatonía, coma, disautonomía, hiperventilación, llegando a un tiempo de 5 a 24 meses con: Recuperación prolongada, secuelas (disfunción ejecutiva, impulsividad, desinhibición, déficits cognitivos)[5].

El mecanismo molecular propuesto que conduce a la producción de anticuerpos en trauma craneoencefálico es que al haber una lesión, se da la activación del sistema inmune innato para contener células dañadas por la acción de microglías, macrófagos, células asesinas naturales y el sistema del complemento. Esto implica la liberación de citoquinas y mediadores inflamatorios que aumentan la permeabilidad vascular y se altera la barrera hematoencefálica. Esto combinado con la lesión neuronal y la liberación de proteínas neuronales las cuales serán reconocidas por las células B que conduce a la secreción de auto anticuerpos contra NMDA [6].

La resonancia magnética cerebral puede ser útil en el diagnóstico y debe ser realizado para descartar enfermedad metastásica, una enfermedad cerebrovascular u otros procesos de enfermedad[7].

Aunque las imágenes pueden no ser destacables en el 50% de los pacientes, el resto 50% puede tener FLAIR (inversión atenuada por fluido) anormalidades o hiperintensidad T2 en la corteza, ganglios basales, tronco encefálico e hipocampo[8]. El líquido cefalorraquídeo es anormal en 80% de los pacientes, a menudo revelando un leve aumento de concentración de proteínas, pleocitosis linfocítica y bandas oligoclonales específicas del líquido cefalorraquídeo[8]. Esta puede tener una apariencia similar a la encefalitis viral, y por lo que las pruebas de CSF también deben dirigirse a virus típicos patógenos (p. ej., reacción en cadena de la polimerasa del virus del herpes simple)[9].

En todos los casos reportados, anticuerpos anti-NMDA se han detectado en el líquido cefalorraquídeo y en algunos los casos pueden detectarse en suero[9]. Muchos casos están asociados con un síndrome paraneoplásico, por lo que todo el paciente debe evaluarse para un tumor subyacente tal como un teratoma de ovario o un tumor de células germinales durante su admisión hospitalaria.

Dentro de los diagnósticos diferenciales, la causa más frecuente es la encefalitis herpética, seguida de otra encefalitis autoinmune. El movimiento ocular no rápido

(NREM) durante el sueño con una disminución en las ondas lentas esperadas y la banda theta-alfa unilateral o difusa puede representar un patrón de EEG sugestivo de encefalitis anti-NMDA[10].

TRATAMIENTO

El manejo multidisciplinario y de soporte es crucial. El tratamiento indicado sería con metilprednisolona y gammaglobulina. La inmunosupresión estaría indicada según su evolución (Ciclofosfamida/Rituximab) (Ver figura 1).

CONCLUSIONES

Este es un caso de encefalitis secundaria a trauma craneoencefálico leve en donde la manifestación inicial de esta enfermedad fueron los síntomas de pródromo viral, seguido por los síntomas psiquiátricos, los cuales retrasaron su adecuada sospecha diagnóstica. Al momento de presentar manifestaciones neurológicas, ya la paciente ameritaba asegurar la vía aérea, sedación profunda y ventilación mecánica para poder controlarle los síntomas, lo cuales la llevaron a padecer de infecciones que a su vez enlentecieron el tratamiento inmunomodulador. Esta entidad debe ser sospechada entre los diagnósticos diferenciales de la encefalitis, para iniciar el tratamiento oportuno a tiempo y que los pacientes tengan menor morbilidad.

REFERENCIAS

- [1] Anti-NMDA Receptor Encephalitis in Psychiatry, Matthew S. Kayser y col. NIH Public Access 2011 189-193
- [2] Hughes, E.G., Peng, X., Gleichman, A.J., et al., 2010. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J. Neurosci.* 30, 5866–5875.)
- [3] Titulaer, M.J., McCracken, L., Gabilondo, I., et al., 2013. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol.* 12, 157–165.
- [4] Autoantibodies to synaptic receptors and neuronal cell surface proteins in autoimmune diseases of the central nervous system, Josep Dalmau y col
- [5] Guasp M, Dalmau J. Encefalitis por anticuerpos contra el receptor de NMDA. *Med Clin (Barc).* 2017
- [6] Autoantibodies in traumatic brain injury and central nervous system trauma, M.RAAd and col, *Neuroscience* 281[2014] 16-23
- [7] Dalmau, J., Gleichman, A.J., Hughes, E.G., et al.,

2008. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 7, 1091–1098.
- [8] Lawn N, Westmoreland B, Kiely M, et al. Clinical, magnetic resonance imaging, and electroencephalographic findings in paraneoplastic limbic encephalitis. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:1363–8.
- [9] Diagnostics of autoimmune encephalitis associated with antibodies against neuronal surfaces antigens, Luigi Zuliani y col, *Neurol Sci* 2017
- [10] Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011; 10:63–74.