

## CARTA AL EDITOR

### Encefalitis por anticuerpos anti-NMDA en pediatría: una entidad potencialmente tratable



### Anti-NMDA antibody encephalitis in paediatrics: A potentially treatable condition

*Sr. Editor:*

La encefalitis por autoanticuerpos contra el receptor de N-metil-D-aspartato (anti-NMDAR), es una entidad potencialmente tratable descrita recientemente<sup>1</sup>. Presentamos el caso de un paciente pediátrico diagnosticado de esta entidad que tuvo buena evolución clínica con tratamiento inmunomodulador, y realizamos una revisión de la literatura.

Varón de 7 años afebril, que ingresó con un cuadro de 2-3 convulsiones generalizadas diarias de varios días de evolución. No asoció otra sintomatología. En el hemograma presentaba leucocitosis con neutrofilia, con bioquímica sanguínea, reactantes de fase aguda y estudio de tóxicos en orina negativos. En el LCR presentó 78 leucocitos (80% linfocitos), con proteinorraquia y glucorraquia normales y el EEG demostró enlentecimiento generalizado. El TAC craneal y la RM cerebral y medular resultaron normales. A pesar del tratamiento antimicrobiano continuó presentando 2-3 convulsiones diarias alternando episodios de labilidad emocional, somnolencia y alucinaciones con movimientos coreoatetoides continuos de boca y extremidades que evolucionaron rápidamente al mutismo y dificultad para la deambulación, deglución e incontinencia de esfínteres. Se realizó una amplia batería de pruebas diagnósticas para descartar la etiología infecciosa, autoinmune, metabólica y paraneoplásica siendo todas negativas: a) LCR: cultivo; PCR para el VHS, enterovirus, CMV, VVZ, HVH-6 y HVH-7 y PCR universal para bacterias y hongos; b) Sangre: hemocultivos, PCR de VIH, VEB, CMV y VHS; RPR para sífilis, serología de *Bartonella*, *Mycoplasma pneumoniae*, arbovirus y quantiferon; c) Nasofaringe: PCR mutliplex de virus respiratorios y *Mycoplasma*.

Se solicitaron aminoácidos séricos, ácidos orgánicos en orina y perfil de acilcarnitinas, con resultados negativos. En el estudio reumatológico destacó ANA positivo (1:160) y C4 bajo, siendo el resto normal. Ante la posibilidad de etiología paraneoplásica, se solicitaron anti-NMDAR y se realizaron

HVA/VMA en orina, TAC toracoabdominal y ecografía testicular que fueron normales.

Con la sospecha de encefalitis autoinmune, se inició tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IGIV; 500 mg/kg/día durante 3 días × 2 tandas) sin mejoría. A los 15 días del ingreso, ante el resultado positivo de anti-NMDAR en suero y LCR se administraron bolos de metilprednisolona (30 mg/kg/día) durante 5 días seguidos de rituximab (16 mg/kg/semana) durante 4 semanas con descenso paulatino de los corticoides. Tras finalizar el tratamiento con rituximab el paciente mejoró significativamente encontrándose al 80% de su estado basal. Durante los 3 meses posteriores desarrolló cefaleas y vómitos asociados a la finalización del tratamiento corticoideo por lo que ante la posibilidad de recurrencias, que pueden ocurrir hasta en un 25% de casos inicialmente, se reiniciaron dosis bajas de corticoides y se asoció mofetil micofenolato. A los 7 meses de seguimiento el paciente se encuentra asintomático y sin secuelas.

Estudios recientes sugieren que la encefalitis por anti-NMDAR tiene una incidencia parecida a la secundaria a enterovirus y es hasta 4 veces más frecuente que la herpética en pacientes menores de 30 años<sup>2</sup>. Aunque los primeros casos descritos se asociaron a teratomas ováricos en mujeres jóvenes, entre el 20-40% de pacientes son niños en los que incidencia de casos paraneoplásicos es mucho menor (tabla 1)<sup>3,4</sup>.

El cuadro clínico se desarrolla de forma predecible con afectación cognitiva, comportamental y autonómica. Los cambios de comportamiento y agitación predominan como síntomas iniciales en adultos y adolescentes, por lo que tienden a diagnosticarse de trastornos psiquiátricos. Posteriormente, tanto niños como adultos suelen presentar convulsiones, movimientos anormales (corea, distonía, disquinesia orofacial), mutismo e insomnio. Aunque la inestabilidad autonómica y la hipoventilación central parecen ser menos frecuentes en niños, son complicaciones graves. El análisis del LCR suele demostrar pleocitosis leve (<200 leucocitos) y en el EEG se observa enlentecimiento generalizado, en ocasiones acompañado de convulsiones eléctricas. La RM cerebral suele ser normal, mientras que en el PET-TAC podrían observarse imágenes compatibles con hipermetabolismo en lóbulos frontales y temporales<sup>5</sup>. El diagnóstico definitivo se realiza mediante la detección de anticuerpos frente a la subunidad NR1 del receptor de NMDA en suero

**Tabla 1** Estudios publicados en la edad pediátrica incluyendo manejo y evolución a largo plazo

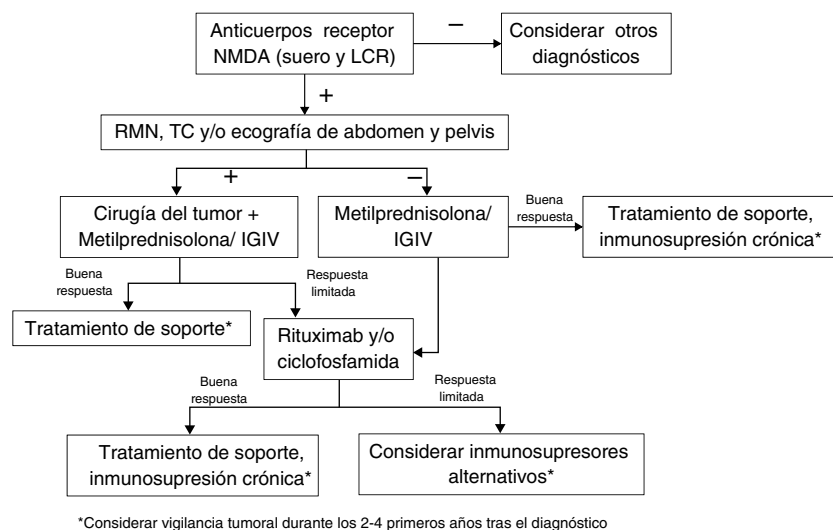
Artículo	Edad	Tratamiento	Evolución
Florance et al. <i>Annals Neurol</i> 2009	n = 31; ≤ 18 años (mediana 14)	30/31: Corticoides ± IGIV ± plasmaféresis Además: 1 CFM, 2 RXB, 4 CFM + RXB, 8 cirugía teratoma	9 recuperación completa 14 mejoría sustancial 8 mejoría limitada
Borlot et al. <i>J Pediatr (Rio J)</i> 2012	n = 3; 2-10 año	3/3: Corticoides ± IGIV Además: 1 CFM, 1 CFM + RXB	2 recuperación completa 1 mejoría sustancial
Raha et al. <i>Ped Neurol</i> 2012	n = 4; 5-9 años	1 corticoides, 1 IGIV, 2 corticoides + IGIV Además: 2 corticotropina	3 mejoría sustancial 1 fallecimiento
Houtrow et al. <i>Am J Phys Med Rehab</i> 2012	n = 6; 2-15 años	6/6: IGIV ± corticoides ± plasmaféresis Además: 1 CFM, 1 RXB, 2 cirugía teratoma	1 recuperación completa 4 mejoría sustancial 1 mejoría limitada
Bseikri et al. <i>Ped Infect Dis J</i> 2012	n = 3; 9-15 años	3/3: Corticoides ± IGIV ± plasmaféresis Además: 1 CFM, 1 cirugía teratoma	1 recuperación completa 2 mejoría sustancial
Iadisernia et al. <i>Eur J Ped Neurol</i> 2012	n = 2; 3-4 años	2/2: Corticoides + IGIV	2 mejoría sustancial
Dale et al. <i>Dev Med Child Neurol</i> 2012	n = 2; 4-6 años	2/2: Corticoides + IGIV Además: 1 MM	1 mejoría sustancial 1 recaída + mejoría sustancial posterior
Kashyape et al. <i>Eur J Ped Neurol</i> 2012	n = 2; 2 años	2/2: Corticoides + IGIV + CFM Además: 1 plasmaféresis	2 recuperación completa
Armangue et al. <i>J Pediatrics</i> 2013	n = 20; ≤ 18 años (mediana 13)	20/20: Corticoides ± IGIV Además: 1 plasmaféresis, 5 RXB, 2 RXB + CFM, 2 MM,	12 recuperación completa 5 mejoría sustancial 1 mejoría limitada 1 fallecimiento
Chakrabarty et al. <i>J Child Neurology</i> 2013	n = 11; ≤ 18 años (mediana 10)	11/11: Corticoides + IGIV Además: 2 plasmaféresis, 1 RXB + CFM + plasmaféresis	7 recuperación completa 3 mejoría sustancial 1 mejoría limitada
Baizabal-Carvalho et al. <i>Mov Disord</i> 2013	n = 6; 3-14 años	6/6: Corticoides ± IGIV Además: 3 plasmaféresis, 1 RXB, 1 MMF	3 mejoría sustancial 2 recaída + mejoría posterior 1 mejoría limitada
González-Toro et al. <i>Rev Neurol</i> 2013	n = 2; 5-13 años	2/2: Corticoides + IGIV Además: 1 RXB	1 mejoría sustancial 1 recaída + recuperación completa posterior
Bravo-Oro et al. <i>Rev Neurol</i> 2013	n = 6; 10 meses-11 años	6/6: Corticoides + metotrexato Además: 4 IGIV, 4 RXB, 1 CFM	6 mejoría sustancial
Van de Riet et al. <i>Eur Child Adol Ps</i> 2013	n = 2; 15-17 años	2/2: Corticoides + IGIV Además: 1 RXB, 1 CFM + plasmaféresis	2 mejoría sustancial
DeSena et al. <i>JAMA Neurology</i> 2014	n = 2; 10 meses-20 años	2/2 Aciclovir, IGIV + plasmaféresis Además: 1 CFM	1 mejoría sustancial 1 mejoría pero secuelas de VHS

Además se han comunicado más de 20 casos clínicos, la mayoría tratados con corticoides e inmunoglobulinas ± otros inmunosupresores o plasmaféresis.

CFM: ciclofosfamida; IGIV: inmunoglobulina intravenosa; MMF: mofetil micofenolato; RXB: rituximab.

y/o LCR. El tratamiento suele realizarse con corticoides a dosis altas e IGIV, con/sin plasmaféresis<sup>6</sup>, utilizando en casos refractarios tratamiento inmunomodulador (fig. 1)<sup>3,7</sup>. Se ha sugerido la relación entre la encefalitis por VHS o la

postinfecciosa con la producción de anticuerpos anti-NMDA, lo que podría explicar que algunos pacientes mejoren con el tratamiento corticoideo<sup>8</sup>. Alrededor del 70% de pacientes se recupera completamente o tiene secuelas leves, mientras



Adaptado de Florance et al. Curr Opin Pediatr 2010;22:739-44

**Figura 1** Algoritmo del manejo de la encefalitis por anticuerpos anti-NMDA.

\*A pesar de la menor frecuencia de tumores con respecto a los adultos, estos pueden estar presentes en el momento del diagnóstico o aparecer posteriormente, especialmente en niñas mayores y adolescentes, por lo que parece prudente realizar ecografía o RM abdominal periódicas en los 2 a 4 años siguientes al episodio de encefalitis.

que el resto desarrolla secuelas graves con una mortalidad ~4%<sup>9,10</sup>. La **tabla 1** resume los casos pediátricos publicados de esta entidad, incluyendo el manejo terapéutico y secuelas a largo plazo.

En conclusión, a pesar del desconocimiento relativo de la enfermedad, la encefalitis por anti-NMDAR es una entidad potencialmente tratable a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de encefalitis en pediatría.

## Bibliografía

- Dalmau J, Tuziun 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;61:25–36.
- Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, Tilley DH, Glaser CA. 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;54:899–904.
- Armangue T, Titulaer MJ, Malaga I, Bataller L, Gabilondo I, Graus F, et al., Spanish Anti-N-methyl-D-Aspartate Receptor (NMDAR) Encephalitis Work Group. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis-clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. *J Pediatr*. 2013;162:850–6.e2.
- 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;66:11–8.
- Leyboldt F, Buchert R, Kleiter I, Marienhagen J, Gelderblom M, Magnus T, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: Distinct pattern of disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:681–6.
- Pham HP, Daniel-Johnson JA, Stotler BA, Stephens H, Schwartz J. Therapeutic plasma exchange for the treatment of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Clin Apher*. 2011;26:320–5.
- Kashyape P, Taylor E, Ng J, Krishnakumar D, Kirkham F, Whitney A. Successful treatment of two paediatric cases of anti-NMDA receptor encephalitis with cyclophosphamide: The need for early aggressive immunotherapy in tumour negative paediatric patients. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012;16:74–8.
- Prüss H, Finke C, Hölzje M, Hofmann J, Klingbeil C, Probst C, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis. *Ann Neurol*. 2012;72:902–11.
- Dalmau J, Lancaster E, Martínez-Hernández E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. 2011;10:63–74.
- 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;7:1091–8.

E. Rincón López<sup>a</sup>, H. Rodríguez Vega<sup>a</sup>, D. Pietropaolo<sup>c</sup> y A. Mejías<sup>b,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Pediatría, Hospital La Fe, Valencia, España

<sup>b</sup> Division of Infectious Diseases, Nationwide Children's Hospital and The Ohio State University, Ohio, EE.UU.

<sup>c</sup> Center for Vaccines and Immunity, The Research Institute at Nationwide Children's Hospital Columbus, Ohio, EE.UU.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico:

[Asuncion.Mejias@nationwidechildrens.org](mailto:Asuncion.Mejias@nationwidechildrens.org) (A. Mejías).