



## GUIAS DE ATENCION: ENCEFALITIS AUTOINMUNE

División Neurología

Junio 2018

### INTRODUCCION

La encefalitis es un término clínico descriptivo para la inflamación del parénquima cerebral, lo que resulta en alteraciones del estado mental, actividad convulsiva y déficit neurológico focal, acompañado de signos de inflamación en el líquido cefalorraquídeo y en algunas ocasiones, hallazgos en la resonancia magnética.

La encefalitis puede ocurrir como resultado de una infección primaria del sistema nervioso central, trastornos parainfecciosos, metabólicos, genéticos, traumáticos, malignos, tóxicos o bien, por un proceso autoinmune desencadenado por una infección, vacuna o neoplasia oculta.

### ETIOLOGIA Y FISILOGIA

La encefalitis autoinmune involucra varios tipos de entidades con diferentes fisiopatologías, los síndromes resultantes varían de acuerdo con el anticuerpo que pueden ser dirigidos a antígenos de superficie de la membrana neuronal tales como anticuerpos anti canales de potasio voltaje dependiente (vgkcs), anti receptor NMDA (NMDARS) anti receptor AMPA (AMPARS) , anti receptor GABA TIPO B (GABABRS) y anti receptor de GLICINA (GLYRS); o antígenos intracelulares tales como el anti-Hu y anti-Ma, estos últimos asociados con una gran variedad de enfermedades neoplásicas.

Estas nuevas patologías inician su descripción a punto de partida de mujeres en edad fértil que presentan encefalitis asociada a teratomas ováricos productores de antígenos NMDA generadores de anticuerpos, cuya cura se logró con la extirpación del mismo. Y se ha



asociado con la presencia de otras neoplasias: tumores pulmonares, timomas, linfomas; el entender la fisiopatología de estas entidades nos ayuda a utilizar los recursos y elementos diagnósticos necesarios, así como la mejor estrategia terapéutica, la cual cuanto más precozmente sea instalada, asegurará una mejor evolución.

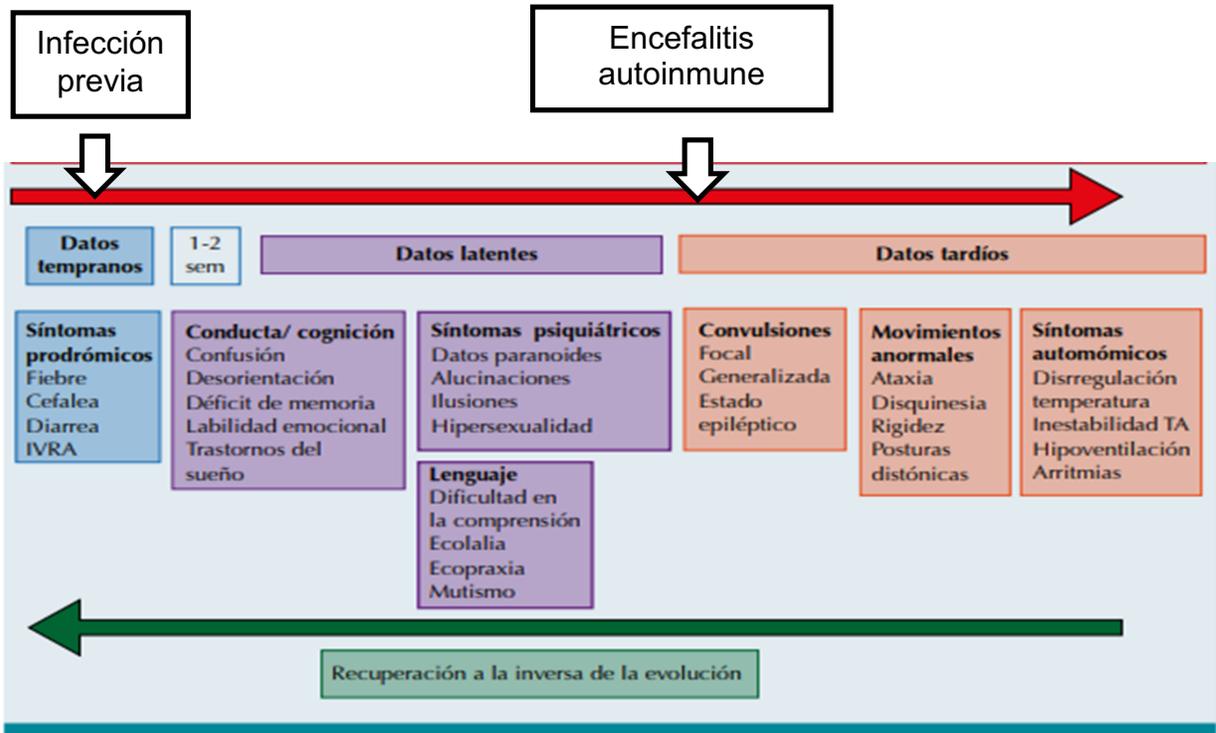
El desorden más frecuente en la población pediátrica es anti-N-metil-D-aspartato encefalitis del receptor (anti-NMDA) en la que los anticuerpos se dirigen a la subunidad NR1 del receptor.

Un estudio multicéntrico en el Reino Unido demostró que 4% de los pacientes con encefalitis tenían anticuerpos anti-NMDA, convirtiendo este trastorno en la segunda causa principal de encefalitis mediada por el sistema inmunitario, después de la encefalitis aguda diseminada (ADEM).



CLINICA

El cuadro prototipo es el de la encefalitis Anti-NMDA que presenta:



EXAMENES COMPLEMENTARIOS

-Metabólico básico: Hemograma completo, hepatograma, función renal, ionograma, Perfil tiroideo, amonio, ácido láctico,

-LCR: La muestra debe tomarse al momento de la sospecha diagnóstica; sin haber iniciado tratamiento.

Debe reservarse en la heladera al menos 1 cm para futuros probables exámenes.



Puede presentar pleocitosis, aumento de proteínas y en un 60% se encuentran bandas oligoclonales o índice de IgG elevado, bandas oligoclonales (en muestra pareada de sangre y LCR).

-Panel viral de LCR para EBV, HHV-6, VZV, VIH, HSV, enterovirus, arbovirus.

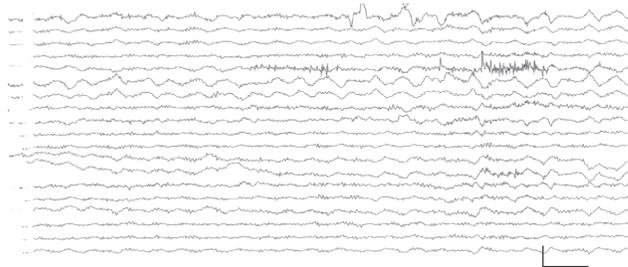
- LCR en búsqueda de Bartonella, Mycoplasma, Rickettsia.

- LCR en búsqueda de Borrelia

-Panel toxicológico

-Detección de anticuerpos; se solicitara detección de anticuerpos antineuronales (panel).Consultar al especialista para envío de muestra

-Electroencefalograma: Normal o lentificado, un signo patognomónico de la enfermedad es el "Extreme Delta Brush" (actividad lenta generalizada-ritmo delta- donde cabalgan ritmos más rápidos- con la morfología de un "cepillo"- a predominio en regiones temporales). Se presenta solamente en el 40% de los casos, pero es predictor de una forma clínica severa y donde el tratamiento deberá ser incisivo para evitar secuelas.



## IMAGENES

- RMN de cerebro (normal o puede presentar hiperintensidad a predominio de regiones temporales o frontales)



- Tomografía computada con emisión de positrones (cambios hipo o hipermetabólicos)

### CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE ENCEFALITIS AUTOINMUNE

1. Evolución sub-aguda (progresión menor de 3 meses) de déficit de la memoria de trabajo (pérdida de memoria a corto plazo), alteración del estado mental o síntomas psiquiátricos.

2. Uno de los siguientes:

- Hallazgos de focalidad recientes.
- Convulsiones no explicadas por un desorden epiléptico previo.
- Pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (leucocitosis en más de 5 cel. por mm<sup>3</sup>).
- Hallazgos de resonancia magnética sugestivos de encefalitis.

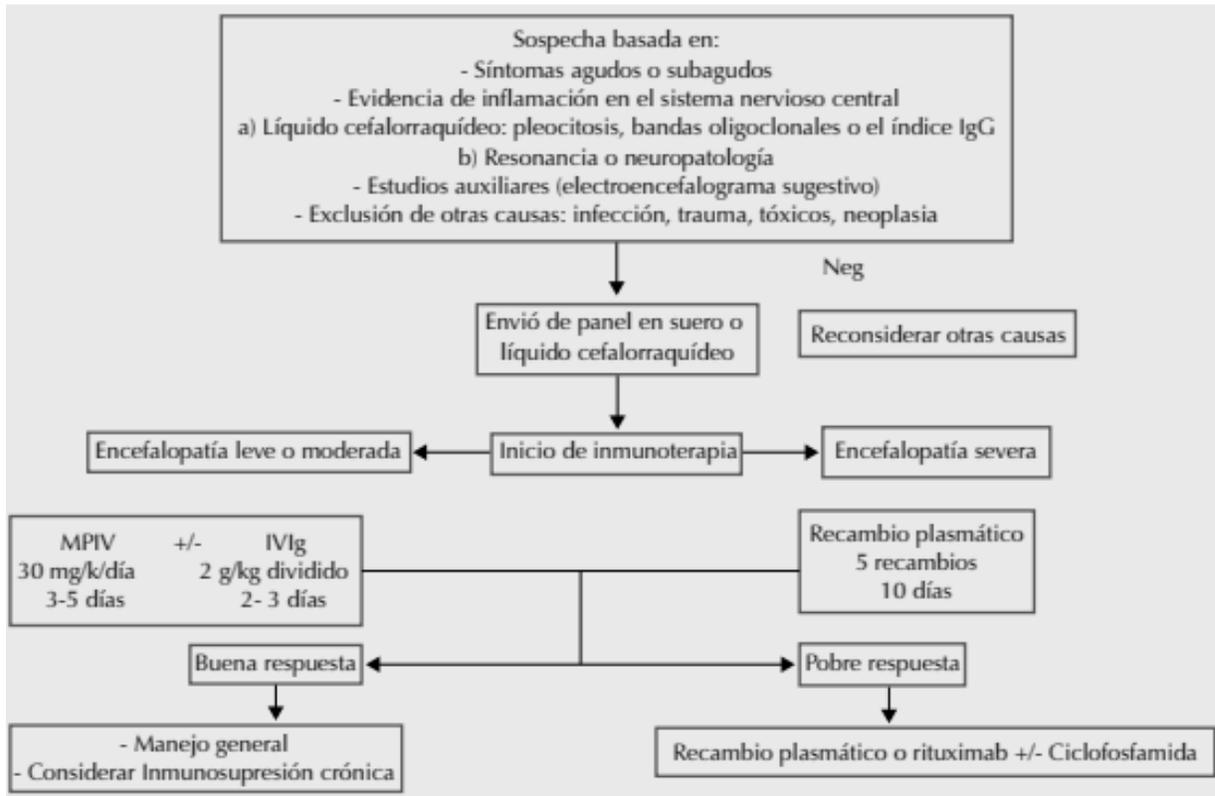
3. Exclusión de otras causas alternativas.

Conclusión:

ítem 1 + uno o más de los signos / síntomas incluidos en ítem 2 + ítem 3 = *sospecha de Encefalitis autoinmune* ( solicitar batería diagnóstica e inicio empírico de tratamiento específico.)



## TRATAMIENTO



El tratamiento se encuentra encaminado a la eliminación de los anticuerpos basados en la patogenia de la enfermedad.

La primera línea de tratamiento incluye la administración de inmunoglobulina intravenosa, corticoesteroides (metilprednisolona iv), plasmaféresis, o combinaciones de las previas; por lo regular, la respuesta efectiva a las terapias comentadas son evidentes en las primeras 4 semanas posteriores a la administración.

Los casos refractarios a la primera línea de tratamiento pueden ser tratados con anticuerpos monoclonales contra CD20 (rituximab), o inmunosupresores más potentes como ciclofosfamida, e incluso llegar a requerir tratamiento de mantenimiento con distintos inmunosupresores (e.g. ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato), al menos 6-12 meses.



El manejo sintomático a las manifestaciones agudas.

La agitación psicomotriz manifestada en la encefalitis autoinmune por anticuerpos anti-NMDA puede responder a quetiapina (antipsicótico atípico): iniciando a dosis de 25 mg/día, la cual se puede ir aumentando 25 mg a la semana hasta llegar a un máximo de 300 mg/día.

El manejo de los movimientos anormales puede incluir antiparkinsonianos como trihexifenidilo (iniciando dosis a 5 mg cada 24 horas, con un máximo

de 15 mg/día); benzodiazepinas a dosis bajas (clonazepam, alprazolam, lorazepam con dosis de 0.1 mg/kg/día a 0.6 mg/kg/día); Relajantes musculares del tipo baclofeno (iniciando a 10 mg/día con un máximo de 30 mg/día), si el paciente cursa con un Sd Piramidal, los cuales pueden usarse hasta por 8 meses con la reducción gradual al mejorar la sintomatología.



## BIBLIOGRAFIA

1. Armangue T, Petit-Pedrol M, Dalmau J. Autoimmune Encephalitis in Children. *Journal of Child Neurology*.2012;27(11):1460-1469.
2. Clews S, Jeyasing S, Ming L, Fifteen-minute consultation: autoimmune encephalitis 2015
3. Lancaster E. The Diagnosis and Treatment of Autoimmune

Encephalitis. *Journal of Clinical Neurology*. 2016;12(1):1.

4. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016;15:391–404.