

ENCEFALITIS AUTOINMUNES.
Encefalitis autoinmune por anticuerpos
anti- receptor NMDA.



Manuel Martín Regidor

Medicina Interna

Complejo Asistencial Universitario de León



Definición

- Síndromes asociados con anticuerpos contra la superficie de las células neuronales /proteínas sinápticas.

FRECUENCIA

- Incidencia anual de cualquier tipo de encefalitis :5-8 por 100.000 personas.
- En un 40-50 % de los casos , no queda establecido cual es la causa de la encefalitis.
- Las encefalitis autoinmunes ocupan la 3° posición en frecuencia, después de las encefalitis infecciosas (virales frecuentemente) y las encefalitis aguda diseminada (frecuentemente postinfecciosas) .

Dalmau, J. and Graus, F., 2018. Antibody-Mediated Encephalitis. *New England Journal of Medicine*, 378(9), pp.840-851.



Tipos de encefalitis autoinmunes en función del tipo de Ag

	Ag. de superficie	Ag. intracitoplasmático
Asociación con neoplasia	Ocasional solo	Casi siempre
Edad	Predominio jóvenes	Predominio edad media y anciano
Papel patogénico de anticuerpos	Sí (respuesta humoral)	No (respuesta celular)
Respuesta a inmunoterapia	Sí	Infrecuente
Curso clínico	Puede haber recurrencias	Monofásico

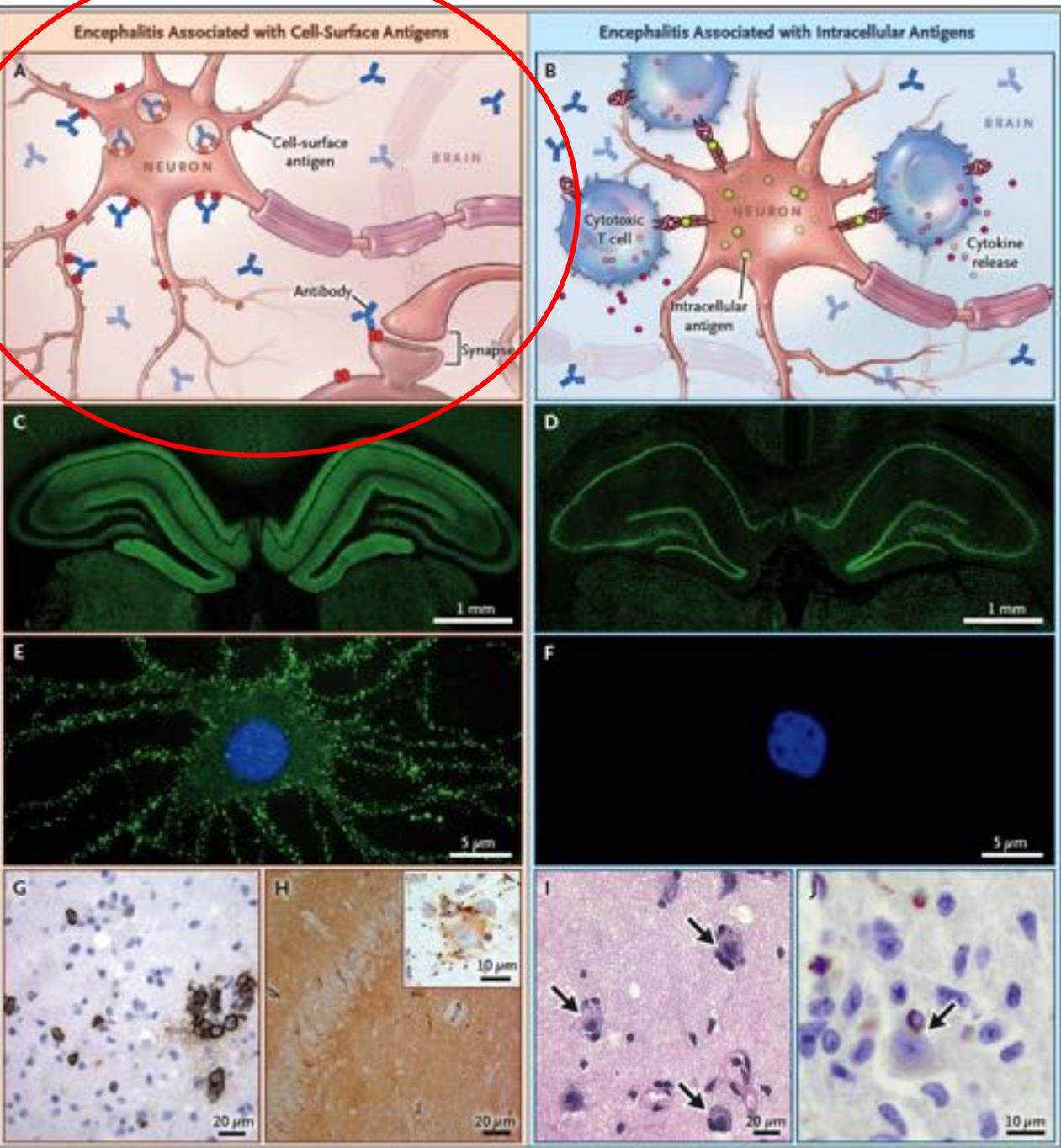


Figure 1 (facing page). Antibody Reactivity and Pathological Features of Encephalitis Associated with Antibodies against Neuronal Cell-Surface Antigens as Compared with Encephalitis Associated with Antibodies against Intracellular Antigens.

In encephalitis associated with antibodies against cell-surface antigens, the antibodies have access to the epitopes and can potentially alter the structure and function of the cognate antigen (Panel A), whereas in encephalitis associated with antibodies against intracellular antigens, the antibodies cannot reach the intracellular epitopes, and cytotoxic T-cell mechanisms are predominantly involved (Panel B). N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) antibodies (Panels C and E) are examples of the group of antibodies against cell-surface antigens, and Hu antibodies (Panels D and F) are examples of the group of antibodies against intracellular antigens. In immunofluorescence studies of rodent brain with tissue permeabilized to allow entry of antibodies, NMDAR antibodies are characterized by a pattern of neuropil-like immunolabeling (Panel C, green staining), whereas Hu antibodies have a discrete pattern of cellular immunolabeling (Panel D, green staining). In contrast, with live cultured neurons, NMDAR antibodies have access to the target antigen (Panel E, intensive immunolabeling), whereas Hu antibodies cannot reach the intracellular antigen (Panel F, no immunolabeling). Autopsy studies have shown that patients with anti-NMDAR encephalitis have moderate brain inflammatory infiltrates along with plasma cells (Panel G, cells stained brown with a CD138 antibody), deposits of IgG (Panel H, diffuse brown staining with an antihuman IgG antibody), and microglial proliferation (Panel H inset, microglial cells stained red with a CD68 antibody), without evidence of T-cell-mediated neuronal loss (not shown). In contrast, patients with anti-Hu paraneoplastic encephalitis have extensive neuronal loss and inflammatory infiltrates (not shown); the T cells are in direct contact with neurons (Panel I, arrows; hematoxylin and eosin), probably contributing to neuronal degeneration through perforin and granzyme mechanisms (Panel J, arrow; granzyme B staining). All human tissue sections (Panels G through J) were obtained from the hippocampus.

Dalmau, J. and Graus, F., 2018. Antibody-Mediated Encephalitis. *New England Journal of Medicine*, 378(9), pp.840-851.

CLÍNICA ENCEFALITIS AUTOINMUNES

Table 1. Clinical clues in the recognition of particular types of autoimmune encephalitis

Clinical finding	Associated autoantibody disorders
Psychosis	NMDAR, AMPAR, GABA-B-R
Dystonia, chorea	NMDAR, Sydenham chorea, D2R
Hyperekplexia	GlyR
Status epilepticus	Most characteristic of GABA-B-R and GABA-A-R but NMDAR is much more common; may occur in other types as well
New onset type 1 diabetes	GAD65
Fasciobrachial dystonic seizures	LGI1
Neuromyotonia, muscle spasms, fasciculations	Caspr2
Stiff-person syndrome and/or exaggerated startle	GAD65, GlyR, Amphiphysin (with GAD65 being most common in stiff person/stiff limb and GlyR in PERM, and Amphiphysin in women with breast cancer)
CNS (myoclonus, startle, delirium) and gastrointestinal hyper-excitability	DPPX
Cranial neuropathies	Ma2, Hu, Miller-Fisher, Bickerstaff (but also infections like Sarcoidosis, Lyme, TB)
Cerebellitis	GAD65, PCA-1 (Yo), ANNA-1 (Hu), DNER (Tr), mGluR1, VGCC

CNS: central nervous system, TB: tuberculosis.

Síndromes de encefalitis autoinmune con anticuerpos contra la superficie de las células neuronales / proteínas sinápticas

Objetivo de antígeno	Síndrome clínico	Tumor u otras asociaciones
NMDAR	Síndrome de múltiples etapas con psicosis, insomnio, alteraciones de la memoria y del comportamiento, convulsiones, discinesias y disfunción autonómica	Presencia de teratoma ovárico dependiente de la edad; raramente otros tumores en pacientes mayores o varones; a menudo tiene pródromos de tipo viral
LGI1	Encefalitis límbica, convulsiones, convulsiones distónicas faciobraquiales	5 a 10% (timoma); 60% con hiponatremia
Caspr2	Síndrome de Morvan, encefalitis límbica, dolor neuropático, neuropatía periférica, disfunción autonómica, ataxia cerebelosa, neuromiotonía aislada	Timoma y tumores sólidos variables
AMPA	Encefalitis límbica, alteraciones psiquiátricas	70% (tumores sólidos variables); las recaídas son comunes
Receptor GABA-A	Encefalopatía rápidamente progresiva, convulsiones refractarias, estado epiléptico, epilepsia parcial continua	40% (timoma); Resonancia magnética con anomalías multifocales cortical-subcorticales FLAIR y T2 sin realce de contraste
Receptor GABA-B	Convulsiones, encefalitis límbica	50% con cáncer (principalmente SCLC)
IgLON5	Parasomnias REM y no REM, apnea obstructiva del sueño, estridor, disfunción del tronco encefálico	Sin asociación de cáncer; a menudo crónico y lentamente progresivo
DPPX	Encefalopatía con hiperexcitabilidad del SNC, hipereplexia, mioclonías, temblores, a menudo precedidos por pérdida de peso, diarrea o síntomas gastrointestinales	Dos pacientes reportados con neoplasias de células B
GlyR	Encefalomielitis con espasmos musculares, rigidez, mioclonías, hipereplexia	Se han informado antecedentes de cáncer y un diagnóstico de cáncer concurrente.
mGluR1	Ataxia cerebelosa, a menudo con cambios cognitivos, convulsiones, síntomas psiquiátricos	Linfoma de Hodgkin o sin tumor
mGluR2	Ataxia cerebelosa	Pocos pacientes descritos, todos con cáncer
mGluR5	Encefalitis	Linfoma de Hodgkin * o sin tumor
Neurexina 3-alfa	Confusión, convulsiones, encefalitis, discinesias	No se informó asociación de cáncer
Receptor de dopamina-2	Encefalitis de los ganglios basales	No se informó asociación de cáncer
SEZ6L2	Síndrome cerebeloso con síntomas extrapiramidales frecuentes	No se informó asociación de cáncer

NMDAR: receptor de N-metil-D-aspartato; LGI1: glioma rico en leucina inactivado 1; Caspr2: similar a una proteína asociada a la contactina 2; AMPAR: receptor del ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico; GABA: ácido gamma-aminobutírico; IRM: resonancia magnética; FLAIR: recuperación de inversión atenuada por líquido; SCLC: cáncer de pulmón de células pequeñas; IgLON5: miembro 5 de la familia IgLON; REM: movimiento ocular rápido; DPPX: proteína 6 similar a dipeptidil-peptidasa; SNC: sistema nervioso central; GlyR: receptor de glicina; mGluR: receptor de glutamato metabotrópico; SEZ6L2: homólogo 6 relacionado con convulsiones como 2.

* La coexistencia de encefalitis límbica y linfoma de Hodgkin se conoce como síndrome de Ofelia.

En función del área afectada:

	Áreas afectadas	Clínica	Ejemplos de antígenos
Encefalitis límbica	Hipocampo, cíngulo y otras áreas corticales	Crisis, alteración de memoria, psicosis, alteración de conducta	Hu, LGI1, GABAbR, NMDAR, Ma2, CV2, GAD65, AMPAR, mGLUR5
Encefalitis de ganglios basales	Diencéfalo	Parkinsonismo, distonía, corea, ataxia	Ma2, D2R
Encefalitis de tronco	Mesencéfalo, protuberancia, bulbo	Alteración de conciencia, pares, ataxia, <i>opsoclonus</i> , rigidez, <i>mioclonus</i> , disfagia	Ma2, Hu, Anfifisina, GlyR, IgLON5, DPPX
Encefalitis no focal	Áreas de corteza y subcorticales variables		CASPR2, DPPX, GABAaR, mGluR5

ENCEFALITIS POR ANTICUERPOS ANTI-RECEPTOR DE NMDA

- Ocasionada por Ac anti-receptor de N-metil-D-aspartato (NMDAR).



Josep Dalmau .
Clinic Barcelona

Venkatesan, A. and Adatia, K., 2017. Anti-NMDA-Receptor Encephalitis: From Bench to Clinic. *ACS Chemical Neuroscience*, 8(12), pp.2586-2595.

Epidemiología

- Predomina en mujeres jóvenes (80% de los casos ocurren en ellas)
- Asociada especialmente a los teratomas ováricos.
- También asociada , aunque en menor frecuencia a otros tumores , teratomas mediastínicos, cordón sexual tumores estromales, cáncer de pulmón microcitico, teratomas testiculares, cáncer de mama, cáncer de pulmón, carcinoma tímico, cáncer de páncreas, neuroblastoma y linfoma de Hodgkin.

Venkatesan, A. and Adatia, K., 2017. Anti-NMDA-Receptor Encephalitis: From Bench to Clinic. *ACS Chemical Neuroscience*, 8(12), pp.2586-2595.

Cuadro clínico

- Pródromos : fiebre , cuadro pseudogripal.
- Manifestaciones psiquiátricas : ansiedad, agitación, alteraciones del comportamiento , alucinaciones, delirios , psicosis.
- Trastornos del sueño
- Déficits de memoria
- Convulsiones
- Inestabilidad autónoma
- Disfunción del lenguaje

Evolución de la enfermedad



Dalmau, J., Armangué, T., Planagumà, J., Radosevic, M., Mannara, F., Leypoldt, F., Geis, C., Lancaster, E., Titulaer, M., Rosenfeld, M. and Graus, F., 2019. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *The Lancet Neurology*, 18(11), pp.1045-1057.

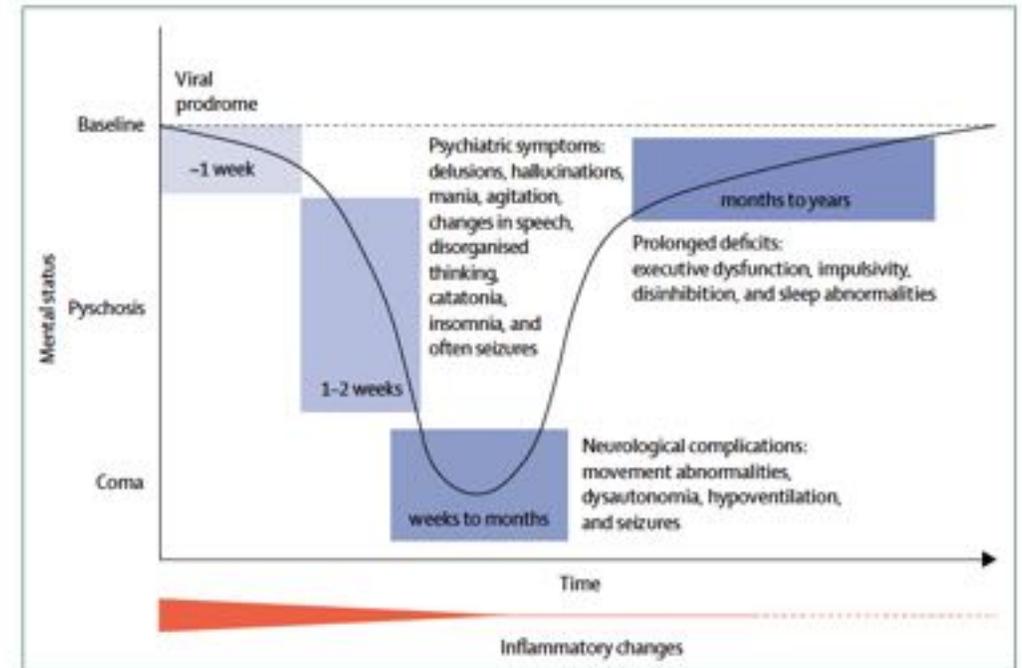
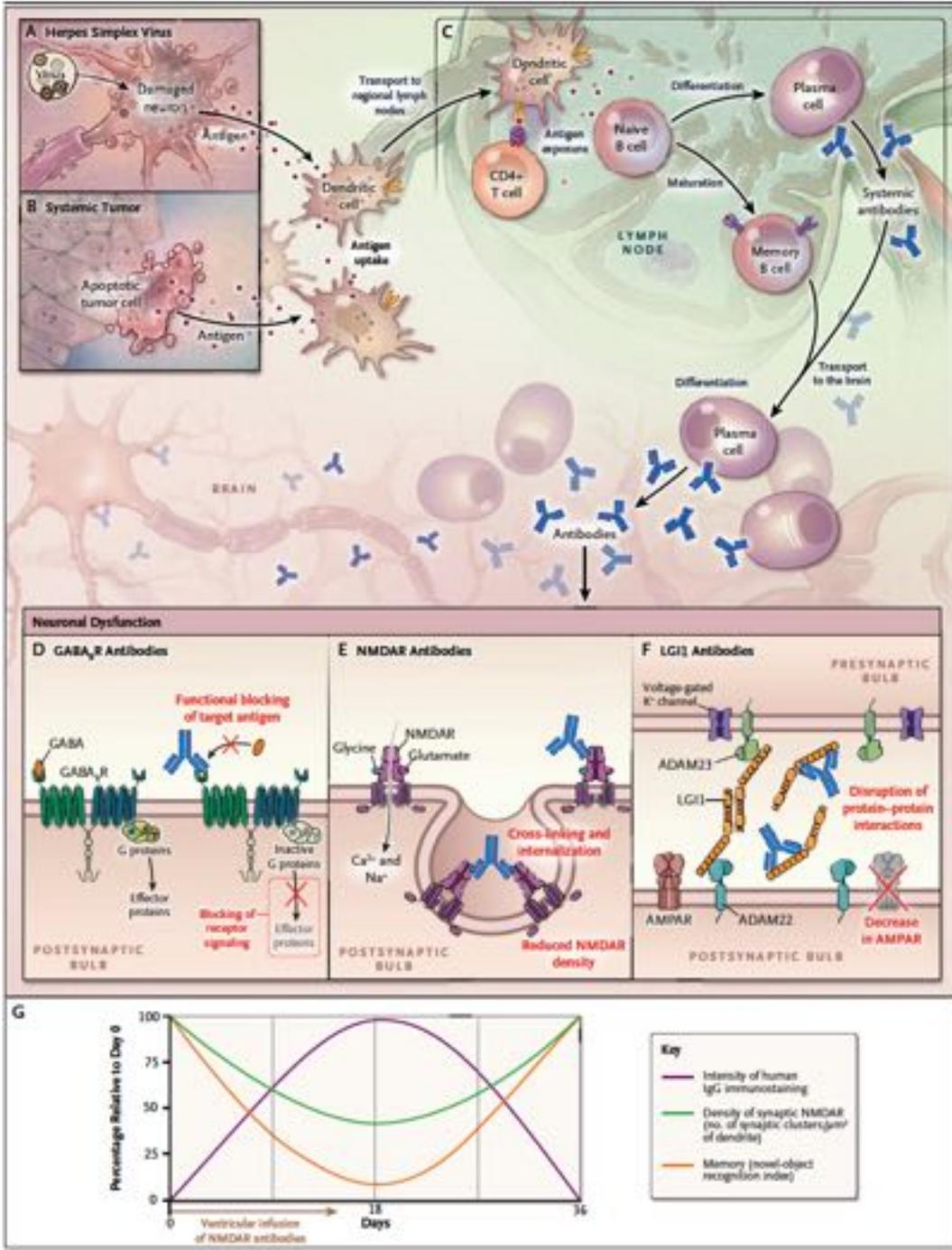


Figure 1: Stages of illness in patients with anti-NMDAR encephalitis
This graphic representation of the full-blown syndrome of anti-NMDAR encephalitis in teenagers and young adults shows the predominance of psychiatric symptoms at the initial phase of the disease. These symptoms are usually accompanied or followed by neurological alterations (abnormal movements, seizures, dysautonomia, or coma) that eventually improve or resolve, and lead to a prolonged phase of recovery with prominent involvement of executive functions. The intensity of inflammatory changes (which is usually reflected by the presence of pleocytosis in the CSF or suggested by the brain MRI findings), is shown by the thickness of the red line, which decreases over time until becoming a thin line and then a dotted line (minimal or undetectable inflammatory changes). Adapted from Kayser and Dalmau⁴ by permission of Bentham Science. NMDAR=NMDA receptor.



Fisiopatología

- Dalmau, J. and Graus, F., 2018. Antibody-Mediated Encephalitis. *New England Journal of Medicine*, 378(9), pp.840-851.

Diagnostico



CLINICA DE ENCEFALITIS



Fiebre



Cefalea



Alteración del nivel de consciencia o del estado mental



Síntomas o signos focales neurológicos



Crisis epilépticas



Diagnostico

- Particularidades clínicas de encefalitis autoinmune--> mencionadas anteriormente: especial atención a **MANIFESTACIONES PSQUIATRICAS.**
- En analítica , pueden observarse elevación reactantes fase aguda.
- Si es posible, ante la sospecha realización de **TAC craneal** , previo realización de punción lumbar.
- **PUNCIÓN LUMBAR**
- Antes de tener diagnostico definitivo , iniciar antibioterapia empírica , para **cubrir infecciones del SNC, tanto bacteriana como vírica** , en función de las características de nuestro paciente.

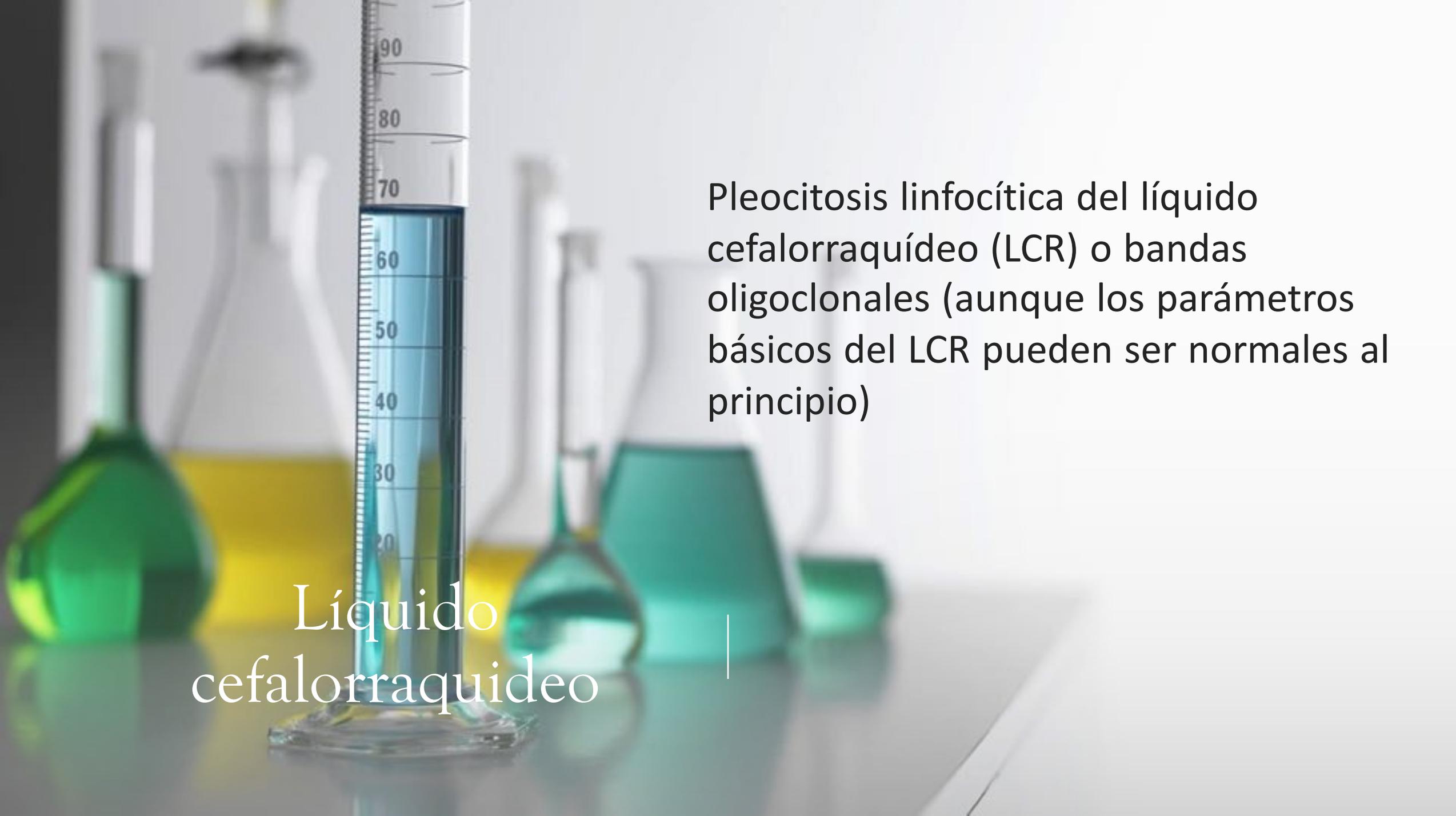
Table 3. Infectious causes of encephalitis

Pathogen	Test	Notes
HSV	PCR	A common cause in both healthy and immune-compromised patients, with particular predilection for the temporal lobes ⁹⁶ Specific anti-viral therapy may be life-saving Rare cases of secondary anti-NMDAR encephalitis afterwards ⁹⁶
CMV	PCR	
VZV	PCR	
JE	PCR	Once a leading cause in East Asia, but declining due to vaccination programs
Enterovirus	PCR	Other, non-polio, strains may also be neurotropic and it is a relatively common cause of encephalitis
HHV6	PCR	Important cause in transplant patients 1% of persons have HHV-6 in their genome, so PCR test can be misleading
HHV7	PCR	Rare cause in immune compromised patients
Neuroborreliosis (Lyme disease)	Serology	10-15% of untreated patients have neurological symptoms Manifestations include meningitis, encephalitis, radiculitis, cranial neuritis, and peripheral neuropathy ⁹⁷
WNV (West Nile)	PCR, Serology	Widely distributed mosquito-born flavivirus Most infections asymptomatic or minimally symptomatic Encephalitis is the most common presentation, followed by meningitis and flaccid paralysis ⁹⁸
Syphilis	Serologies	Most cases are sexually transmitter. Neurological symptoms may occur years or decades after exposure. Manifestations are protean
Cryptococcus	Latex agglutination antigen test, culture	More often presents with meningitis in patients with AIDS and other immune-compromised states CSF opening pressure may be marked elevated
Aspergillus fumigatus	Culture, biopsy, antigen ELISA and other methods	Disseminated CNS aspergillosis is mostly in immune compromised (transplant patients), and pathology usually involves basal ganglia and/or thalami ⁹⁹
Mucor	Culture, biopsy (ideally for nasal involvement)	May affect both immunocompromised and immune intact persons Prognosis is grim
Tuberculosis	Chest X-ray, PPD, Serology	In one study the second most common cause of infectious temporal lobe encephalitis behind HSV ⁹⁶ May also present with Rhombencephalitis
Listeria	Culture	Rhombencephalitis and meningitis are the two main manifestations
Streptococcus	Culture	
Toxoplasmosis	Serology	Classically, a common cause of brain lesions in patients with AIDS

CNS: central nervous system.

Despistaje de las causas más frecuentes de encefalitis infecciosa

Lancaster, E., 2021. *The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis.*

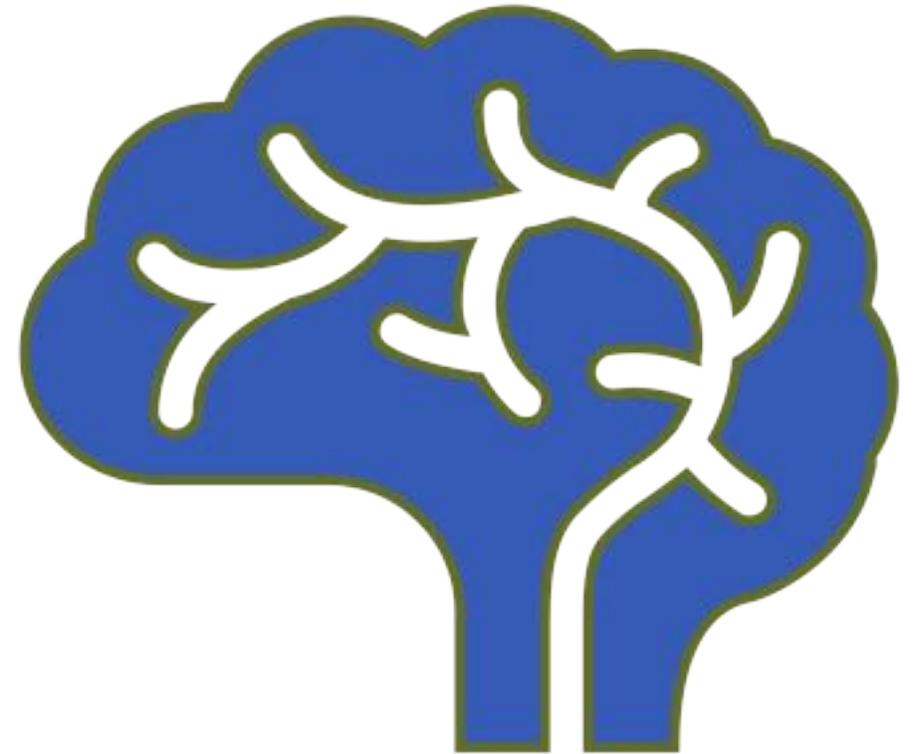
A laboratory setting featuring a central graduated cylinder filled with a blue liquid, with a scale from 20 to 90. In the background, there are several other glassware items, including a round-bottom flask with green liquid and a beaker with yellow liquid, all on a reflective surface.

Pleocitosis linfocítica del líquido cefalorraquídeo (LCR) o bandas oligoclonales (aunque los parámetros básicos del LCR pueden ser normales al principio)

Líquido cefalorraquídeo

EEG

- Actividad epiléptica poco frecuente, pero frecuente actividad lenta y desorganizada que no se correlaciona con la mayoría de los movimientos anormales
- Patrón electrográfico único llamado **cepillo** **delta extremo**, un hallazgo asociado con una enfermedad más prolongada



Diagnostico inmunológico

- Detección de **anticuerpos IgG contra la subunidad GluN1** (también conocida como NR1) **del receptor de NMDA** en suero o LCR.
- Los anticuerpos **están presentes en el momento de la presentación en la mayoría de los pacientes**. Después del tratamiento o en estadios avanzados de la enfermedad, los anticuerpos contra el LCR suelen permanecer elevados si no hay mejoría clínica, mientras que los anticuerpos séricos pueden disminuir sustancialmente con los tratamientos.

Criterios diagnósticos

Criterios diagnósticos de encefalitis anti-receptor de NMDA

Probable encefalitis anti-receptor de NMDA *

Deben cumplirse los tres criterios:

1. Inicio rápido (<3 meses) de al menos cuatro de los seis grupos principales de síntomas siguientes: ¶
 - Comportamiento anormal (psiquiátrico) o disfunción cognitiva
 - Disfunción del habla
 - Convulsiones
 - Trastorno del movimiento, discinesias o rigidez / posturas anormales
 - Disminución del nivel de conciencia.
 - Disfunción autónoma o hipoventilación central
2. Al menos uno de los siguientes resultados de laboratorio:
 - EEG anormal (actividad focal o difusa lenta o desorganizada, actividad epiléptica o cepillo delta extremo)
 - LCR con pleocitosis o bandas oligoclonales
3. Exclusión razonable de otros trastornos.

Encefalitis definida anti-receptor de NMDA *

1. Anticuerpos IgG anti-GluN1 ^Δ en presencia de uno o más de los seis grupos principales de síntomas, después de una exclusión razonable de otros trastornos

NMDA: N-metil-D-aspartato; EEG: electroencefalograma; LCR: líquido cefalorraquídeo; IgG: inmunoglobulina G.

* Los pacientes con antecedentes de encefalitis por virus del herpes simple en las semanas anteriores pueden presentar síntomas neurológicos recurrentes mediados por el sistema inmunitario (encefalitis por virus del herpes simple).

¶ En presencia de un teratoma sistémico, el diagnóstico se puede realizar en presencia de tres grupos de síntomas.

Δ Las pruebas de anticuerpos deben incluir pruebas de LCR. Si solo se dispone de suero, se deben incluir pruebas de confirmación (p. Ej., Neuronas vivas o inmunohistoquímica de tejidos), además del ensayo basado en células.

Reproducido de: Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. Un enfoque clínico para el diagnóstico de encefalitis autoinmune. *Lancet Neurol* 2016; 15: 391. Tabla utilizada con el permiso de Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Asociación con teratoma ovárico

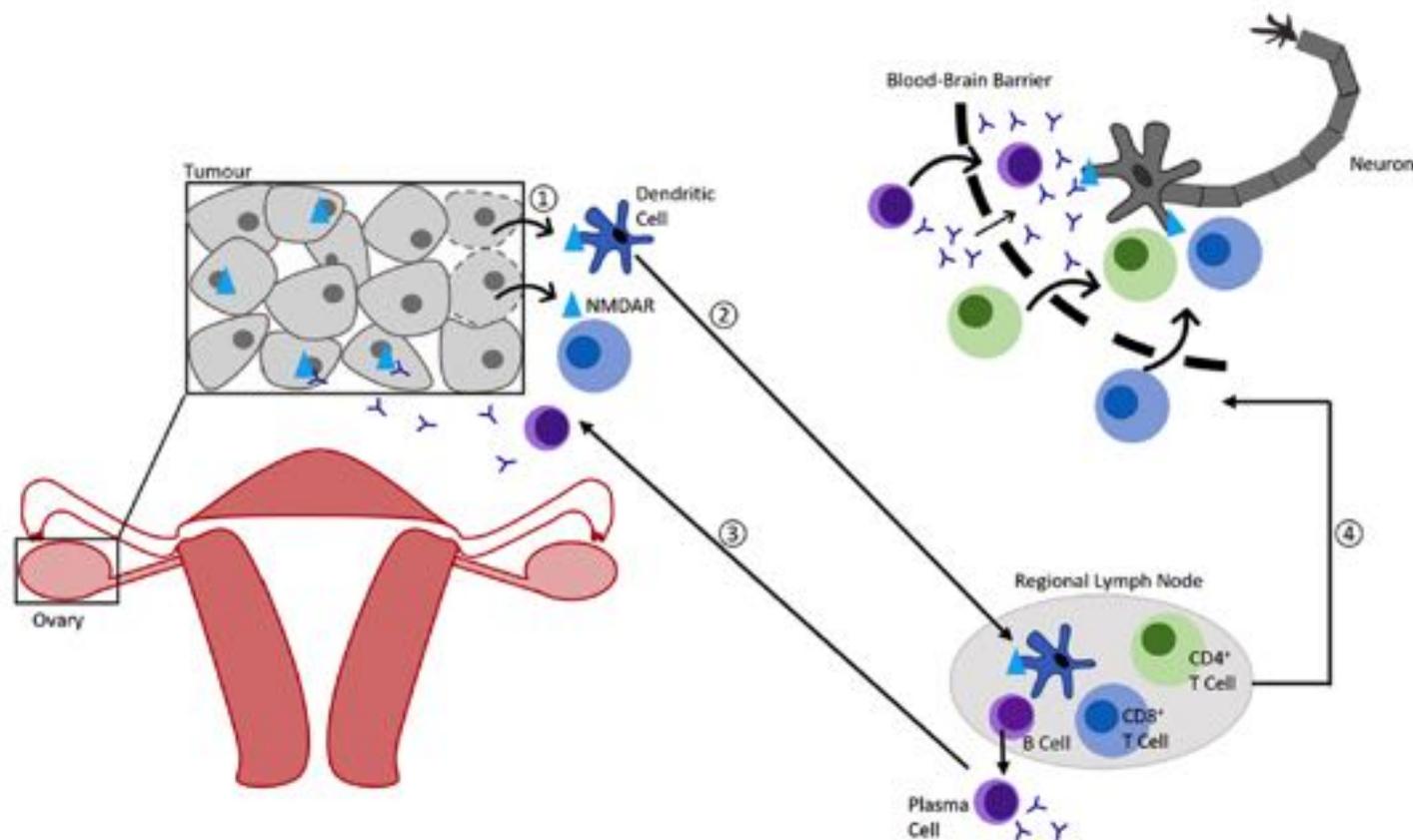


Figure 3. Model of antibody cross-reactivity in the setting of tumor. (1) NMDARs are expressed by ovarian teratomas. Where apoptosis occurs, these are released and taken up by antigen presenting cells, predominantly dendritic cells. (2) These dendritic cells migrate to regional lymph nodes, where activation of B, CD4⁺, and CD8⁺ cells occurs. (3) Immune cells migrate back to the ovary, where they target NMDARs. (4) In the presence of impaired blood brain barrier permeability, these cells are also able to enter the brain and cross-react with NMDARs found on neurons.

Si sospecha de encefalitis autoinmune NMDA o confirmación, **buscar de forma activa teratomas ováricos.**

Diagnostico diferencial

- Trastornos psiquiátricos primarios (psicosis aguda o esquizofrenia), catatonía maligna, síndrome neuroléptico maligno
- Encefalitis virales. Ojo a viajes internacionales.

Master Enfermedades infecciosas RyC. U.Alcalá

CASOS ESPORÁDICOS	Sin restricción geográfica
Virus Herpes	Herpes simple 1 y 2, Varicela-Zóster, Citomegalovirus, Epstein-Barr, VHH-6, VHH-7
Enterovirus	Coxsackie, Echovirus, Parechovirus, EV70, EV71, Poliovirus
Paramixovirus	Paperas, sarampión
Otros	Influenza, Adenovirus, Parvovirus, rubeola, coriomeningitis linfocitaria, rabia
GEOGRÁFICOS	Mayoría transmitidos por artrópodos (salvo rabia y Nipah)
América	Encefalitis West Nile, La Cross, St Louis, Rocio, Powassan, equina del este y del oeste y venezolana, virus de fiebre por garrapatas de Colorado, Dengue, Chikungunya, rabia
Europa/Oriente medio	Encefalitis por garrapatas, West Nile, Toscana, rabia, fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (dengue, virus Louping ill)
África	Encefalitis West Nile, (virus de la fiebre de Rift Valley, fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, dengue, chikungunya), rabia
Asia	Encefalitis japonesa, West Nile, dengue, de Murray Valley, rabia, (Chikungunya, Nipah)
Australasia	Encefalitis de Murray Valley, japonesa, West Nile (kunjin, dengue)

- Se han reportado varios casos de encefalitis anti-receptor de NMDA en pacientes con infección por SARS-CoV-2.

Asociación con infecciones virales ...

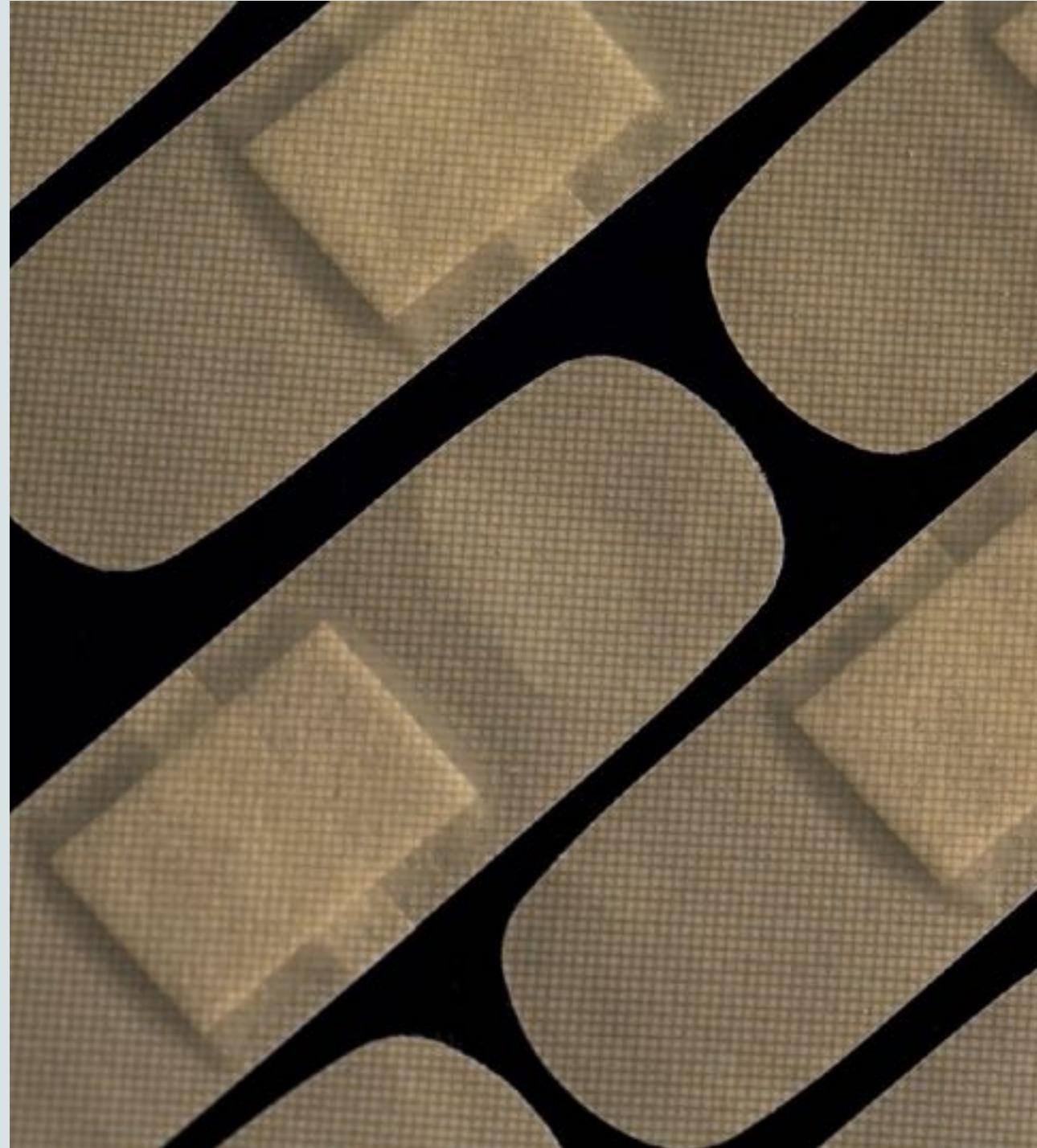
- Asociación con **virus herpes simple**.
- Algunos estudios han demostrado que aproximadamente del 20 al 30 por ciento de los pacientes que son negativos para el receptor de NMDA en suero y LCR en el momento de la infección por VHS seroconvierten a anticuerpos positivos para el receptor de NMDA

Tratamiento



Cirugía

- **Teratoma ovárico :**
si se ha localizado
o lo tenía
previamente
diagnosticado ,
extirparlo.



TERAPIA INMUNOSUPRESORA

- Una vez descartada la ausencia de contraindicaciones y las causas infecciosas se debe comenzar
1. METILPREDNISOLONA 1 gr al día durante 3-5 días. Pudiéndose repetir durante varias semanas .
 2. INMUNOGLOBULINAS INTRAVENOSAS (0.4 g/kg/día) durante 5 días.
 3. TRATAMIENTO DE SOPORTE

Lancaster, E., 2021. *The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis*.

Pronóstico

- El pronóstico es muy variable, según el tumor subyacente y su estadio, así como la gravedad del síndrome neurológico.
- Algunos pacientes se recuperan por completo, mientras que otros mueren o tienen secuelas neurológicas permanentes de diversa gravedad.
- El retraso en el diagnóstico y el tratamiento se ha asociado con un peor pronóstico y un aumento de las recaídas.

BIBLIOGRAFÍA

- Dalmau, J. and Graus, F., 2018. Antibody-Mediated Encephalitis. *New England Journal of Medicine*, 378(9), pp.840-851.
- Lancaster, E., 2021. *The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis*.
- Venkatesan, A. and Adatia, K., 2017. Anti-NMDA-Receptor Encephalitis: From Bench to Clinic. *ACS Chemical Neuroscience*, 8(12), pp.2586-2595.
- Dalmau, J., Armangué, T., Planagumà, J., Radosevic, M., Mannara, F., Leypoldt, F., Geis, C., Lancaster, E., Titulaer, M., Rosenfeld, M. and Graus, F., 2019. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *The Lancet Neurology*, 18(11), pp.1045-1057.

Muchas gracias

- Cascada del Gualtón

Carracedo de Compludo

