

## Mi breve recorrido por las encefalitis autoinmunes

### *My brief journey through autoimmune encephalitis*

Dr. Eduardo Castro

El libro de Posner sobre síndromes paraneoplásicos había despertado mi interés por la relación entre cáncer y manifestaciones a distancia en el sistema nervioso central y periférico. Correspondía a una combinación de síntomas y signos secundarios al daño producido por una neoplasia, remota al sistema nervioso, como tumores pulmonares, dando manifestaciones de una encefalitis o de un síndrome miasténico (Eaton-Lambert). Eran entidades muy raras, presentes en menos de 1% de los pacientes con cáncer. La localización de los antígenos sobre los que actuaban estos anticuerpos (Hu, Yo, Ma, Ri, CV2) era dentro de la célula, sobre todo en el interior del núcleo de las neuronas. El antígeno, expresado en la célula nerviosa y en el tumor, era poco probable que tuviera carácter patogénico; era un epifenómeno y la respuesta inmune sería mediada por células T citotóxicas. Así, la respuesta a la inmunoterapia era muy pobre y el pronóstico del paciente, muy malo. Se identificaron pocos casos. Encontré a los oncólogos poco entusiasmados por este tema pues su interés era la reducción del tamaño del tumor o las nuevas opciones de quimio y radio terapias. Pensamos en interesar a los internistas, advirtiendo que los síntomas podían preceder en algún tiempo a la aparición del cáncer, generalmente en tamaño pequeño y desarrollo inicial, donde podíamos actuar precozmente. Todavía no veo resultados.

En la primera década de este siglo tuvimos el caso de una mujer adulta, hipotiroidea, pero con pruebas hormonales normales, que presentó un cuadro de confusión, agitación motora e inestabilidad al caminar. Sus estudios radiológicos y LCR fueron normales y en su perfil hematológico demostraba una marcada elevación de los anticuerpos antitiroideos asociados a la enfermedad de Hashimoto, Brain en 1966 la denominaría encefalopatía de Hashimoto. Han aparecido tres casos adicionales, todas mujeres con función tiroidea normal, con medicación de L tiroxina y anticuerpos elevados. Todas respondieron muy bien a dosis moderadas de corticoides, en forma rápida

retornando a su estado normal. Una de las tres pacientes ha presentado recurrencia de su cuadro clínico, siempre recuperado con el corticoide. Ha sido muy difícil explicar estos casos pues no se sabe que los anticuerpos tiroideos sean patogénicos. Uno de cada cinco casos son positivos para anticuerpos de otra encefalitis autoinmune. Hay un porcentaje de la población que reporta elevación de estos anticuerpos sin presentar síntomas. Al momento existen muchas dudas y se ha preferido denominar a este cuadro como encefalopatía respondedora al corticoide.

En 2016, en Barcelona, tuve la oportunidad de asistir a la reunión sobre Encefalitis autoinmunes, organizada por los dos grandes investigadores de este tema: Grau y Dalmau, y conocer a una de las primeras pacientes sobrevivientes de esta enfermedad que contó su experiencia en un libro, "Brain on fire," que más tarde se convirtió en película. Sin duda me impresionaron. Se iniciaba el estudio de anticuerpos en la superficie de la célula, en la membrana celular y en la sinapsis, lo que permitía el tratamiento con inmunosupresión, sea corticoides, plasmaféresis o gammaglobulina intravenosa. Los casos que no respondían a esta primera línea pasaban a Rituximab y Ciclofosfamida. No todos los casos de encefalitis autoinmune por anticuerpos de superficie estaban asociados a una neoplasia. La recuperación era larga, podía haber recurrencias, pero un grupo retornaba a su actividad normal. Fueron apareciendo varios de estos anticuerpos, prevalentes en algunos síndromes clínicos más o menos específicos que han sido ampliamente referidos en la literatura neurológica, en estos últimos años. Incluso, actualmente existe el interés por verificar su presencia en cuadros neuropsiquiátricos y epilepsias refractarias o status.

En noviembre de ese año llega a emergencia de mi hospital una paciente de 17 años, trasladada desde Cuenca, con un cuadro de agitación, episodios de mutismo y catatonia. Sus estudios radiológicos y LCR fueron normales. El cuadro progresó con dificultad para

caminar y movimientos involuntarios en extremidades y tronco junto a episodio convulsivo. Sospechamos una encefalitis. Una vez descartados estudios para encefalitis herpética, iniciamos tratamiento con metilprednisolona, y plasmaféresis, sin lograr mejorarla. La paciente progresa a estado de coma. Llega el resultado de los anticuerpos: positivo para anticuerpos NMDA desde el laboratorio y decidimos iniciar Rituximab. La respuesta fue extraordinaria con recuperación de cada uno de sus síndromes neurológicos, en un mes, hasta su alta. Hemos seguido este caso sin que exista recurrencia ni presencia en estudios radiológicos de asociación con teratoma de ovario que acompaña 40% de casos a la encefalitis por NMDA. La mayor alegría la tuvimos este año, cuando Paula se graduó con honores como médica cirujana.

No tuvimos la misma suerte con una paciente, mujer de 70 años, que ingresa con cuadro confusional, conducta repetitiva como limpiar una y otra vez una puerta, de cuatro semanas de evolución y sobre todo un mutismo que mantuvo durante todo el curso de la enfermedad. Estudio de resonancia y citoquímico-bacteriológico de LCR, normal. Respuesta positiva para anticuerpos NMDA en LCR. Fracasa tratamiento con plasmaféresis y Rituximab por lo que procedimos a la administración de ciclofosfamida. Hubo una ligera mejoría inicial que despertó la esperanza en la respuesta clínica. Lamentablemente se complica con sepsis y finalmente fallece.

Había conocido a mi paciente, varón, a la edad de 74 años, con síntomas depresivos. A sus 76 años se investiga una parasomnia identificada por su esposa y diagnosticada como desorden de sueño REM y asociado a apnea de sueño, se ordena uso de CPAP. Pocos meses después, sufre múltiples caídas, hasta siete en el último año, con dificultad progresiva en su marcha. Hay un cambio en su personalidad, pasando a depender de su esposa, aislamiento social, deja de leer y escribir, abandonando toda responsabilidad fuera de su hogar. Presenta un episodio de síncope, incontinencia urinaria y algunos episodios de disfagia. Neumología encuentra que el paciente hipoventila en el día y pasa a usar BPAP continuo. Hay debilidad progresiva en sus extremidades con reducción de sus reflejos. La RMN no aporta mayores datos, en el LCR hay una disociación albumino citológica y el EMG reporta una polineuropatía crónica desmielinizante. Nuestra aproximación diagnóstica inicial fue de una atrofia multisistémica. Días después de cumplir 77 años, viene a la consulta con un claro parkinsonismo y movimientos involuntarios en extremidades superiores, distonía, oftalmoparesia supranuclear en mirada hacia arriba y signo de Pisa con inclinación a la derecha. La instalación fue en pocos días y nos alertó de la posibilidad de una encefalitis autoinmune. Efectivamente fue reportada la muestra de LCR positiva para anticuerpos IgLON5. Es una entidad reciente, con pocos casos reportados, series cortas, pero con dos

hechos sobresalientes. El primero es la variedad de presentaciones del cuadro, inicialmente limitado a desórdenes del sueño, hipoventilación central, ataxia y variable afectación cognitiva. El otro extremo son síntomas bulbares, desórdenes del movimiento, disautonomía, rigidez, fenotipo parecido a ELA y varios otros síndromes neurológicos. El segundo es una menor respuesta inflamatoria comparada con otras encefalitis y el depósito de TAU, marcador conocido de neurodegeneración. El interés ha sido siempre entender la relación entre inflamación y degeneración del sistema nervioso, esta entidad podría dar algunas respuestas. Nuestro paciente respondió muy bien a gammaglobulina IV, particularmente en su movilización independiente y esfera cognitiva, recuperando parcialmente su capacidad cognitiva. Finalmente, la familia decide no continuar el tratamiento y el paciente evoluciona a una incapacidad total de movimiento, alimentación enteral y cuidados paliativos.

Un médico, profesor de nuestra universidad, consulta sobre dos meses de rigidez en sus extremidades inferiores que interfiere con su marcha y espasmos dolorosos en tronco y extremidades. Se moviliza como un “bloque rígido”. Es trasladado al Hospital Andrade Marín del IESS, se envía muestra de LCR, reportando presencia de anticuerpos anti- GAD 65. El síndrome de persona rígida, aunque más frecuente en mujeres, tiene como causa la presencia de anticuerpos anti-GAD en un 80% de casos. Si bien una proteína intracelular que interactúa con el receptor de GABA, interfiere en la inhibición y expresa un estado de hiperexcitabilidad neuronal. El paciente respondió muy bien a gammaglobulina IV y el estudio de PET demostró una masa mediastinal cuya patología fue de un linfoma no Hodgkin.

Este año otro médico (¿qué pasa?), residente en Estados Unidos, se queja de rigidez en extremidades y tronco, y un mes después, de cuadro bronconeumónico viral. Sus síntomas son progresivos, dificultando su movilización y provocando caídas. Añade en el curso de su enfermedad un estado de hiperexcitabilidad con sobresaltos a estímulos externos, sacudidas mioclónicas en piernas e hiperreflexia. Investigado en su lugar de residencia, los estudios de RMN, LCR, PET son normales. Se inicia tratamiento con metilprednisolona y luego Rituximab, sin obtener respuesta clínica. Una semana antes de su ingreso a nuestro hospital el paciente presenta severas crisis de dolor ante espasmos de extensión de sus extremidades. Sacudidas mioclónicas continuas de extremidades superiores e inferiores y estado de confusión, agitación motora y desorientación. No puede sostenerse de pie, sudoración profusa, disfagia y periodos de ligera alza térmica. Nuevamente la RMN no aporta datos importantes, el EEG refiere una encefalopatía difusa y el EMG reporta una severa polineuropatía axonal. El LCR es normal en estudio citoquímico y bacteriológico y se

envía la muestra a Barcelona, solicitando investigación de anticuerpos GAD 65, glicina y amfifisina. Inmediatamente se inicia tratamiento con gammaglobulina IV, dosis total, administrada en cinco días. Esperando el resultado de los anticuerpos y completada la dosis de la inmunoterapia el paciente tiene una recuperación progresiva en su esfera cognitiva y, primero reducción y finalmente supresión de sus espasmos y mioclonías. Al momento de su alta el paciente retoma la atención a sus pacientes, por vía digital y estudia toda la bibliografía que le llega de Persona Rígida. Su limitación es su debilidad en extremidades inferiores (se pone de pie con apoyo de dos personas), atrofia de musculatura en manos y pies, hiperreflexia global y dolor neuropático en las noches.

El diagnóstico clínico con el que habíamos trabajado era del Complejo de Persona Rígida en su subtipo de PERM (Progressive Encephalomyelitis with Rigidity and Myoclonus), asociada a una polineuropatía axonal, frecuentemente reportada junto a varias encefalitis autoinmunes. La respuesta favorable a la gammaglobulina confirmaba la naturaleza autoinmune de la encefalitis, mielitis y la disautonomía del paciente.

El reporte de los tres anticuerpos solicitados fue negativo. Este tema de encefalitis autoinmune con anticuerpo negativo tiene mucha actualidad en la literatura médica. Se plantean algunas hipótesis: 1. Error diagnóstico, descartado por la excelente respuesta terapéutica. 2. No se incluyó el panel adecuado de anticuerpos. La gran mayoría de casos de PERM son causados por GAD 65 y anti-glicina; en menor grado, por anti-amfifisina. Pero hay casos descritos por otros anticuerpos como NMDA, LON5 y un 10% de casos por anticuerpo no identificado. 3. La muestra de LCR es fundamental pues muchos de estos anticuerpos son negativos en suero. 4. Falla en la técnica pues el reporte fue de Inmunoblot para la mayoría y solo inmunohistoquímica para anti-glicina. El Inmunoblot es poco sensible para anticuerpos de superficie y se recomienda la técnica doble: células de hipocampo de ratón e inmunohistoquímica. Repetiremos la muestra de LCR con las modificaciones de técnica y reportaremos los resultados.

Ha sido un reto interesante el poder ofrecer tratamiento efectivo para algunos pacientes que hasta hace pocos años tenían un mal pronóstico. Todavía queda un amplio campo de investigación y estos próximos años seremos testigos de nuevos avances en diagnóstico y tratamiento.