



Encefalitis por anticuerpos contra receptores de N-metil-D-aspartato y síndrome de DRESS secundario a fenitoína: Reporte de un caso.

Encephalitis by anti-N-Methyl-D-Aspartate receptor antibodies and DRESS syndrome secondary to phenytoin: A case report.

Henry Y. Palomino-Lescano^{1,a}, Walter De la Cruz^{2,b}, Darwin Segura-Chávez^{1,b}, José C. Delgado-Ríos^{2,c}.

RESUMEN

La encefalitis debida a anticuerpos contra receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) es una entidad potencialmente tratable, caracterizada por síntomas neuropsiquiátricos que incluyen crisis epilépticas, alteración de conciencia, catatonía y trastornos autonómicos, y desencadenada por una respuesta inmunológica mediada por antígenos. A su vez, el síndrome DRESS (sigla en inglés de Reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos) es un cuadro de hipersensibilidad retardada mediada por células, frecuentemente asociada a fármacos antiepilépticos aromáticos. Se presenta el caso de una paciente joven que debutó con crisis epilépticas inicialmente fármaco-sensibles, desarrolló luego el síndrome de DRESS secundario a fenitoína. Cursó posteriormente con trastornos de memoria y lenguaje, alteraciones conductuales y estado catatónico y presentó anticuerpos contra receptores NMDA en el líquido cefalorraquídeo. Ambas entidades respondieron a inmunoterapia con corticoides, lo cual contribuiría a explicar una asociación fisiopatogénica entre estas dos entidades inmunomediadas.

PALABRAS CLAVE: Anticuerpos, Antirreceptor N-metil-D-aspartato, catatonía, encefalitis, receptores de N-Metil-D-Aspartato, Síntomas neuropsiquiátricos.

SUMMARY

N-Methyl-D-Aspartate receptor encephalitis is a potentially treatable entity characterized by neuropsychiatric symptoms including epileptic seizures, disruption of consciousness, catatonia, and autonomic disorders, and triggered by an immunological response mediated by an antigen. In turn, the DRESS syndrome (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) is a delayed cell-mediated hypersensitivity reaction, frequently associated with antiepileptic aromatic drugs. The case is presented of a young patient who debuted with epileptic seizures initially drug-sensitive, developed then DRESS syndrome secondary to the use of phenytoin, and later presented disorders of memory and language, behavioral alterations and catatonic state, and presented anti-NMDA receptor antibodies in CSF. Both entities responded to corticoid immuno-therapy, which could contribute to explain a pathogenic association between these two immunomediated entities.

KEYWORDS: Antibodies, Anti-N-Methyl-D-aspartate receptors, catatonia, encephalitis, neuropsychiatric symptoms, N-methyl-D-aspartate receptor.

INTRODUCCIÓN

¹ Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. Lima, Perú.

² Departamento de investigación, docencia y atención especializada en epilepsia, Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. Lima, Perú.

^a Médico Residente ; ^b Médico neurólogo ; ^c Médico Neurólogo, Jefe del Departamento.

La encefalitis por anticuerpos contra receptores N-metil-D aspartato (NMDA) es una entidad grave y mortal, pero potencialmente reversible. Se presenta con mayor frecuencia en mujeres jóvenes y en el cuadro clínico, la presentación inicial de síntomas psiquiátricos es frecuente; la subsecuente manifestación de crisis epilépticas llega al 80%; además destacan los movimientos involuntarios; y la alteración de conciencia con progresión a un estado catatónico; también son característicos los trastornos autonómicos (1-3).

Los receptores N-metil-D-Aspartato (NMDAR) juegan un rol importante en la transmisión sináptica, plasticidad neuronal y potenciación a largo plazo. Los anticuerpos contra NMDAR disminuyen la densidad de superficie de los receptores a través de la internalización mediada por anticuerpos, con ello disminuyen las corrientes sinápticas mediadas por NMDAR y se genera un desequilibrio entre las vías NMDA y AMPA (4). Las respuestas inmunitarias son iniciadas por proteínas de células neoplásicas o tras infecciones virales; estos antígenos también se expresan en células neurales y por lo tanto son coincidentes (5). La asociación de estos anticuerpos a neoplasia, oscila entre 20 a 50% de los casos, generalmente a teratoma de ovario (1, 2). La inmunoterapia con corticoides, inmunoglobulina, plasmaféresis o rituximab, constituye la piedra angular del tratamiento a seguir y en los casos paraneoplásicos la resección tumoral. Así mismo puede ser necesario el uso prolongado de fármacos antiepilépticos (6).

El síndrome de DRESS (reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos) es un síndrome de hipersensibilidad que causa una reacción grave,

potencialmente mortal, caracterizada por fiebre, erupción cutánea, edema facial, linfadenopatía, anomalías hematológicas con leucocitosis y eosinofilia, y compromiso de órganos internos; principalmente del hígado, riñón y pulmones (7). Generalmente se presenta entre 2 y 8 semanas después del inicio de la droga desencadenante y los anticonvulsivantes aromáticos constituyen la causa más importante (8). Se estima que el riesgo de presentar una reacción de hipersensibilidad con el uso de fenitoína fluctúa entre 2,4 a 4,5 por 10000 exposiciones, durante los primeros 60 días (9). La inmunosupresión puede predisponer a las personas a desarrollar síndrome de DRESS, especialmente cuando esta se acompaña de una infección primaria o reactivación del herpes virus humano-6, 7, citomegalovirus, virus del Ebstein Barr: en estos casos se ha evidenciado disminución del recuento de linfocitos B y expansión de linfocitos T, que reaccionan de forma cruzada con la droga y el virus y subsecuentemente hay mayor producción de citoquinas proinflamatorias (8).

Reporte de caso

Paciente mujer de 24 años, sin antecedentes patológicos, inició cuadro clínico con crisis epiléptica caracterizada por alucinación visual compleja con risa y generalización secundaria, debido al cual recibió infusión de 1000 mg de Fenitoína y luego fue dada de alta con 300 mg/día de Fenitoína que controlaron las crisis. Veinte días después presentó lesiones eritematosas morbiliformes, diseminadas en tronco y extremidades (figura 1), eritema facial, elevación progresiva de las transaminasas (TGO: 640 UI/L, TGP: 900 UI/L), fiebre persistente y días después edema generalizado y neumonitis; se le diagnosticó síndrome de reacción a drogas con eosinofilia y



Figura 1. Eritema morbiliforme.



Figura 2. Crisis electrográfica que inicia en región temporo-occipital izquierda y se caracterizaron por una actividad rítmica en rango alfa, que progresivamente aumenta de amplitud y disminuye de frecuencia, y tras ello compromete todo el hemisferio cerebral izquierdo.

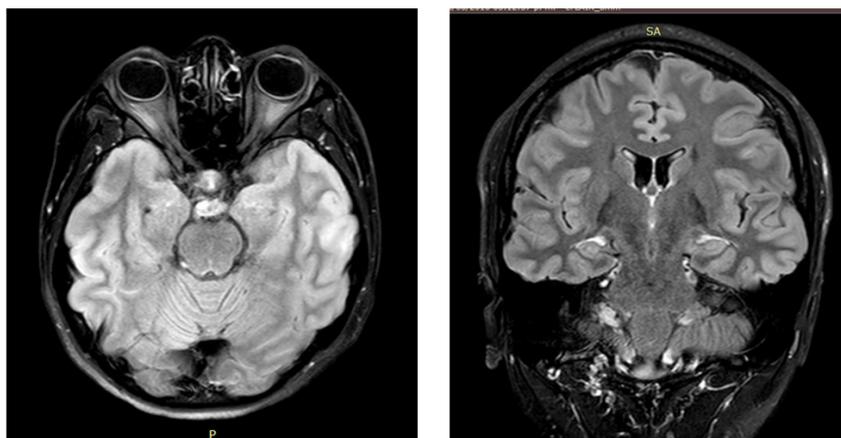


Figura 3. Hiperintensidad neocortical en RMN de encéfalo.

síntomas sistémicos (DRESS) secundario a Fenitoína. Ante el deterioro clínico progresivo se prescribió 250 mg/día de Metilprednisolona durante 5 días, y 20 mg/día de prednisona por 15 días, y retiro progresivo. Ante una evolución favorable, fue dada de alta sin fármacos antiepilépticos y estuvo libre de crisis durante dos meses y medio.

Tras ello, presentó crisis epiléptica caracterizada por alucinaciones visuales complejas breve, *deja vu*, risa, y crisis tónico-clónico generalizada, en días consecutivos fue hospitalizada y medicada con 1000 mg/día de levetiracetam que controlaron las crisis y fue dada de alta a los 5 días, manifestando leves problemas de memoria.

Tres días después, presentó múltiples crisis gelásticas y crisis focales cognitivas y arresto conductual, a los dos días se hicieron evidentes los cambios conductuales, se tornó hiperactiva, con déficit progresivo de la memoria; y cinco días después, sin habla espontánea. En la evaluación de ingreso, tenía severa alteración de la denominación, ausencia de producción verbal espontánea, sin embargo, era capaz de leer y escribir; cursaba con déficit de memoria anterógrada, episódica, y semántica, la memoria visual estaba preservada. Al examen físico tenía hiperreflexia de miembros inferiores y clonus de rodilla bilateral sin déficit motor. Ante la sospecha de un estado epiléptico parcial complejo sutil se le realizó un electroencefalograma donde se registraron cinco crisis electrográficas sin correlato clínico evidente, las cuales se iniciaron en región temporo-occipital izquierda. La paciente continuó con 2000 mg/día de levetiracetam y se le realizó una punción lumbar obteniendo los siguientes hallazgos en el LCR: Células: 7 pmmc, 100% de linfocitos, Proteínas: 24 mg/dl, Glucosa:

59 mg/dl, Gram: negativo, VDRL: No reactivo. PCR Herpes simple no reactivo. No se contó con estudio de virus Herpes tipo 6. Tres días después permaneció en mutismo acinético, presentó insomnio y por momentos ecolalia, ecopraxia. Se le realizó un video electroencefalograma de dos horas donde se registró enlentecimiento focal y 31 crisis electrográficas con zona de inicio en región temporo-occipital izquierda (figura 2). En la resonancia magnética se evidenció cambios sugestivos de edema cortical a nivel temporal izquierdo. Ante la sospecha de una etiología autoinmune, se inició pulsos de metilprednisolona en dosis de 1g/día por 5 días. Además, por la presencia de crisis tónico-clónico generalizadas; se inició infusión de 1000 mg fenobarbital seguido de 100 mg/día, además de ácido valproico 1500 mg/día. Las crisis electrográficas, cedieron una semana después, sin embargo, la paciente permanecía en mutismo, se continuó con 1 g/semana de metilprednisolona. Ante la sospecha de catatonia orgánica, se administró 30 mg de infusión de diazepam EV en 20 minutos, con lo cual hubo mejoría clínica inmediata. La paciente también recibió risperidona y clonazepam. La paciente siguió una evolución favorable. Salió de alta a las seis semanas. Se analizaron la muestra de suero y LCR para anticuerpos contra antígenos de superficie neuronal utilizando el método de cultivo de células transfectadas en Cellex-Idibaps, Barcelona. Los resultados de anticuerpos contra receptores NMDA fueron positivos. Los exámenes de tomografía no revelaron teratoma de ovario, no se dispuso de ecografía transvaginal. Tres meses después la paciente desarrolló reacción de hipersensibilidad a amoxicilina, no hubo recurrencia de la encefalitis, ni secuelas neurológicas evidentes.

DISCUSIÓN

La encefalitis por anticuerpos anti receptores NMDA, en la mayoría de veces se manifiesta inicialmente con síntomas psiquiátricos, cognitivos y crisis epilépticas, mientras que las manifestaciones que involucran estructuras subcorticales como desordenes del movimiento, diasautonomía, trastorno del nivel de conciencia, aparecen posteriormente (2). El caso tratado inició con crisis epilépticas focales secundariamente generalizadas, inicialmente fármaco sensible. Los problemas cognitivos y neuropsiquiátricos, no se hicieron evidentes hasta tres meses después y no desarrolló desordenes del movimiento ni diasautonomía. De acuerdo a una serie de 100 casos descrita por Dalmau et al., 76% de casos de encefalitis NMDA, desarrolló convulsiones dentro de las primeras tres semanas siendo más frecuentes del tipo tónico-clónico generalizadas, mientras que sólo un 10% manifestaron crisis focales complejas. Las crisis por lo general tuvieron escasa respuesta a fármacos antiepilépticos (1). De acuerdo a la serie Iraní, si bien el 82 % presentó crisis epilépticas, 9% presentaron crisis epilépticas con mínimo o sin ningún compromiso cognitivo, ninguno de los casos tuvo teratoma de ovario (10). Está claro que una etiología autoinmune debe ser considerada en casos de epilepsia refractaria que aparecen de novo en mujeres jóvenes, sin embargo llama la atención la excelente respuesta inicial del caso tratado a los fármacos antiepilépticos. En un estudio de 19 pacientes de mujeres con epilepsia reciente de etiología desconocida se encontró que 5 de estos presentaron anticuerpos anti NMDAR positivos (11).

De acuerdo a una evaluación de 571 pacientes al final del primer mes, 87% tuvieron cuatro o más de los siguientes categorías de síntomas: comportamiento anormal; cognición alterada; déficit de memoria; trastorno del habla; convulsiones; movimientos anormales (discinesias orofaciales, de las extremidades o del tronco); pérdida de conciencia; disfunción autonómica; hipoventilación central; y ataxia cerebelosa o hemiparesia (12). El caso tratado desarrollo los cinco primeros. Se reportaron casos en los cuales la catatonía constituyó el síntoma predominante y presentaron mejoría tras el tratamiento con lorazepam (13). En este caso vimos que si bien la paciente presentó mejoría electrográfica días después de terminar el pulso y además de recibir infusión de fenobarbital, la mejoría clínica no se logró hasta la infusión de 30 mg de diazepam, lo que confirmó la catatonía.

Los exámenes paraclínicos concuerdan con las

diferentes series reportadas. Si bien el paciente presentó alteraciones epileptiformes en el electroencefalograma, no se encontró delta brush, patrón que se ha descrito generalmente en estados comatosos (14). En cuanto a las neuroimágenes, entre 45% a 77% de casos la resonancia magnética (RMN) permanece normal (figura 3). Entre las anomalías más frecuentes figuran las hiperintensidades en el lóbulo temporal mesial, multifocales o lesiones inespecíficas en sustancia blanca (1,2). En el paciente sólo se evidenció signos de edema cortical inespecífico. Respecto a las anomalías en la LCR entre 61 y 91% de encefalitis contra NMDAR presentan pleocitosis linfocítica (1,2); y es más probable encontrar estas alteraciones en estadios tempranos de la enfermedad (2).

El 75% de los pacientes con encefalitis anti NMDAR, permanece, se recupera o queda con leve secuela mientras que un 25 % queda con discapacidad severa o muere (1). La paciente quedó con mínimas alteraciones conductuales y no presentó recaídas, si bien se evidenció el desarrollo de un nuevo episodio de hipersensibilidad a fármacos.

La patogénesis del síndrome de DRESS se piensa que esta mediada por linfocitos T con desarrollo de síndrome de hipersensibilidad a metabolitos tóxicos de los fármacos (15). mientras que en la encefalitis autoinmunes se describe activación de la inmunidad humoral (6). Una infección viral podría desencadenar la respuesta inmunitaria y la producción cruzada de anticuerpos antineuronales (5). Por otro lado se ha encontrado asociación entre la infección o reactivación del virus del Hespes 6 y el síndrome de DREES, así como con cuadros de inmunosupresión (8), esto podría vincular etiopatogénicamente ambas entidades. Se reportó un caso de un niño de 8 años de edad que debutó con un síndrome de encefalitis límbica con crisis epilépticas por anticuerpos anti GAD, quien a las tres semanas desarrollo DRESS a fenitoína los que remitieron tras la inmunoterapia (15). No se disponen de datos sobre la frecuencia de DRESS en encefalitis autoinmune.

La encefalitis por anticuerpos contra receptores NMDA y el síndrome de DRESS constituyen dos entidades inmunomediadas en las cuales podría haber una superposición de los factores subyacentes que originen un cuadro de hipersensibilidad a medicamentos así como la producción de anticuerpos de superficie neuronal. Por otro lado estas dos entidades podrían coexistir aleatoriamente. Se requieren mayores estudios para definir la naturaleza

de esta asociación.

Declaración de Financiamiento y de Conflictos de Intereses: No se registran conflictos de intereses para la presentación y discusión del caso.

La prueba de anticuerpos contra receptores de superficie neuronal en líquido cefalorraquídeo y suero fue realizada por el Laboratorio Cellex Idibaps, Barcelona, España, con la colaboración del Dr Joseph Dalmau y su equipo.

Correspondencia:

Henry Palomino Lescano,
Jr Juan Antonio Ribeyro 459, Jesús María, Lima
Perú.
Correo electrónico: henrypalomino27@gmail.com
Teléfono: 51989570802

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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(12):1091–8. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70224-2
2. Irani SR, Vincent A. NMDA receptor antibody encephalitis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2011; 11(3):298–304. doi: 10.1007/s11910-011-0186-y
3. Vincent A, Irani SR, Lang B. The growing recognition of immunotherapy-responsive seizure disorders with autoantibodies to specific neuronal proteins. *Curr Opin Neurol.* 2010;23(2):144–50. doi: 10.1097/WCO.0b013e32833735fe
4. Bien CG, Scheffer IE. Autoantibodies and epilepsy. *Epilepsia.* 2011; 52 (Suppl 3):18–22. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03031.x
5. Toledano M, Pittock SJ. Autoimmune epilepsy. *Semin Neurol.* 2015; 35(3):245–58. doi: 10.1055/s-0035-1552625
6. Britton J. Autoimmune epilepsy. *Handb Clin Neurol.* 2016;133:219–45. doi: 10.1016/B978-0-444-63432-0.00013-X.
7. Velasco MJ, McDermott J. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome and hepatitis induced by phenytoin. *Int J Dermatol.* 2014; 53(4): 490-3. doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05547.x
8. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68(5):693.
9. Knowles SR, Dewhurst N, Shear NH. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: an update. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11(5):767-78.
10. Irani SR, Bera K, Waters P, Zuliani L, Maxwell S, Zandi MS, et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain J Neurol.* 2010;133(Pt 6):1655–67.
11. Niehusmann P, Dalmau J, Rudlowski C, Vincent A, Elger CE, Rossi JE, et al. Diagnostic value of N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in women with new-onset epilepsy. *Arch Neurol.* 2009; 66(4):458-64.
12. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016; 15(4):391–404.
13. Wilson JE, Shuster J, Fuchs C. Anti-NMDA receptor encephalitis in a 14-year-old female presenting as malignant catatonia: medical and psychiatric approach to treatment. *Psychosomatics.* 2013; 54(6): 585–9.
14. Lancaster E. The Diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis. *J Clin Neurol Seoul Korea.* 2016; 12(1):1–13.
15. Maras H, Ipekci B, Yologlu N, Aydogan M, Kara B. P114 – 2049 Autoimmune limbic encephalitis and DRESS syndrome: is there an association? *Eur J Paediatr Neurol.* 2013;17:S84–5.

Recibido: 02/05/2017

Aceptado: 04/09/2017