

ENCEFALITIS AUTOINMUNE ASOCIADA A TERATOMA OVÁRICO

María Sauca Giner

Directora: Amaia Maite Erdozain Fernández

Facultad de Farmacia
2021-2022

“Si un hombre ha perdido una pierna o un ojo, sabe que ha perdido una pierna o un ojo; pero si ha perdido el yo, si se ha perdido a sí mismo, no puede saberlo, porque no está allí para saberlo.”

Oliver Sacks. El hombre que confundió a su mujer con un sombrero.

Summary

The Autoimmune Encephalitis associated to ovarian teratoma presents an incidence of 5-10/100.000 inhabitants per year, with an important impact on young women. The disease is characterized by psychiatric symptomatology such as seizures, delirium or hallucinations, although it can manifest differently depending on the age of the patient and the stage of the disease. These symptoms are consequence of an immune response against the tumor tissue, in which are expressed N-Methyl-D-Aspartate receptors. The receptors recognition by the antigen-presenting cells and the consequent lymphocyte stimulation in the lymph nodes, gives rise to the generation of anti-NMDA antibodies. These antibodies do not only interact with the tumoral receptors but also with other receptors located in the central nervous system. The diagnosis of the disease is based on the identification of anti-NMDA antibodies on serum or cerebrospinal fluid, even though a negative result does not exclude the existence of Autoimmune Encephalitis. The interaction between anti-NMDA antibodies and the NMDA-receptors produces a protective response. This response consists on the internalization, crosslinking and degradation of the NMDA-receptors. The receptor internalization is caused by the interruption between the NMDA and Ephrin-B2 receptor, which stabilizes the NMDA-receptor on the synaptic membrane. Despite the fact that the first line of the actual treatment lies on glucocorticoid and intravenous immunoglobulins, the new evidence for the role of this interaction opens a new research line for the Ephrin-B2 agonists as putative novel treatment for Autoimmune Encephalitis.

Resumen

La encefalitis autoinmune asociada a teratoma ovárico presenta una incidencia en la población de 5-10/100.000 habitantes al año, con un gran impacto en mujeres jóvenes. La enfermedad está caracterizada por sintomatología psiquiátrica como convulsiones, delirios o alucinaciones, aunque puede presentarse de forma diferente según la edad y la etapa. Esta sintomatología es consecuencia de una respuesta inmune contra el tejido diferenciado del tumor, en el cual se expresan receptores de N-metil-D-aspartato. El reconocimiento de los receptores por las células presentadoras de antígenos y la consiguiente estimulación de los linfocitos T y B en los ganglios, genera anticuerpos anti-NMDA que no solo interactúan con los receptores expresados en el tumor, sino también sobre los receptores a nivel del sistema nervioso central. El diagnóstico de la enfermedad se basa principalmente en la detección de anticuerpos anti-NMDA en suero o en líquido cefalorraquídeo, aunque un resultado negativo no excluye la posibilidad de padecer la enfermedad. La interacción de los anticuerpos anti-NMDA con los receptores produce una respuesta protectora, en la que los receptores de NMDA se entrecruzan, internalizan y degradan. La internalización de los receptores se debe a la irrupción de los anticuerpos entre la interacción del receptor de NMDA con el receptor de Efrina B2, el cual estabiliza el receptor de NMDA en la membrana sináptica. Aunque la primera línea actual de tratamiento conste de glucocorticoides e inmunoglobulinas, se está investigando el potencial de agonistas de Efrina B2.

Abreviaturas

EA: Encefalitis Autoinmune.

NMDA: N-Metil-D-Aspartato.

NMDA-R: N-Metil-D-Aspartato Receptor.

SNC: Sistema Nervioso Central.

BHE: Barrera Hematoencefálica.

LCR: Líquido Cefalorraquídeo.

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN	5
2	OBJETIVOS	8
3	DESARROLLO	8
3.1	Etiopatogenia.	8
3.1.1	Teratoma ovárico como factor de riesgo.....	8
3.1.2	Síndrome paraneoplásico asociado a la Encefalitis anti-NMDA.	9
3.1.2.1	Reconocimiento de tejido neuronal diferenciado en el tumor.	9
3.1.2.2	Producción de autoanticuerpos en el Sistema Nervioso central.....	11
3.1.2.3	Interacción entre los autoanticuerpos y el receptor de NMDA.....	13
3.2	Diagnóstico	14
3.2.1	La relación entre la Esquizofrenia y la Encefalitis anti-NMDA.	18
3.2.2	Algoritmo diagnóstico.	19
3.3	Tratamiento actual.	20
3.3.1	Consideraciones generales.	20
3.3.2	Tratamiento sintomático.....	23
3.4	Nuevas líneas de tratamiento.	24
4	CONCLUSIONES	25
5	BIBLIOGRAFÍA	27

1 INTRODUCCIÓN

La **Encefalitis Autoinmune** es una enfermedad cuya incidencia general es de 5 a 10 casos por cada 100.000 habitantes al año, pero afecta de forma diferente según el sexo, la edad y la raza (1). Uno de los factores de riesgo para padecer la enfermedad es la presencia de una neoplasia, puesto que se desencadena un síndrome paraneoplásico responsable de la sintomatología neurológica de la enfermedad. La neoplasia más común a la que se encuentra asociada la enfermedad es a los teratomas, tumores encapsulados que contienen tejidos diferenciados (2,3).

En un estudio observacional multicéntrico en el que participaron 577 pacientes se llegó a la conclusión de que la Encefalitis Autoinmune se presentaba principalmente en individuos jóvenes (en un 95% (549) menores de 45 años, frente a un 37% (211) menores de 18 años) (4). También se observó cómo la enfermedad afectaba más al sexo femenino que al masculino en una proporción 4:1, la cual, no se cumplía de forma fidedigna en pacientes menores de 12 años y pacientes mayores de 45 años (1,3,5).

Así mismo, la enfermedad, independientemente de la causa, es más frecuente entre los no caucásicos, aumentando su asociación con las neoplasias, concretamente teratomas, en los afroamericanos, latinoamericanos, asiáticos y personas procedentes de islas del Pacífico (5, 6, 7).

De forma general, la Encefalitis Autoinmune asociada a un tumor presenta una incidencia menor en pacientes jóvenes, mientras que en mujeres de los 12- 45 años supone más de un 50%. Por el contrario, en niños y hombres, es raro encontrar un tumor asociado (8).

La etiología de la enfermedad puede deberse a infecciones, principalmente por Herpes virus tipo 1 (HSV-I), y además, estudios recientes hablan de una posible asociación de la EA con la COVID-19 (3,9). Otra de las posibles causas son los síndromes paraneoplásicos (3,9). Aunque otras veces se consideran idiopáticas (10).

Independientemente de la causa de la enfermedad, se produce una **respuesta inmune** que generará **anticuerpos contra el receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA)** (8,11,12). Los receptores de glutamato se clasifican en dos grupos. Por un lado, están los receptores metabotrópicos, los cuales, promueven la activación de segundos mensajeros mediante las proteínas G. Por otro lado, están los receptores ionotrópicos, asociados a un canal iónico

cuya activación permite la entrada y salida de iones. Los receptores ionotrópicos se clasifican a su vez según si sus agonistas específicos tienen afinidad por el N-metil-D-Aspartato (NMDA), el α -amino-3-hidroxi-metil-4 isoxazol (AMPA) o el ácido caínico (KA). Estos receptores ionotrópicos son heterómeros conformados por diferentes subunidades, a las cuales se les atribuye diferentes propiedades fisiológicas y farmacológicas (13).

Concretamente los receptores de NMDA (NMDA-R) son estructuras formadas por la combinación de diferentes subunidades: NMDA-R₁ (NR₁), NMDA-R₂ (NR₂) y NMDA-R₃ (NR₃). Los receptores funcionales son

heterotetrámeros que constan de dos dímeros compuestos por subunidades NR₁ y NR₂ (ver figura 1) (13). La subunidad NR₁ tiene un sitio de unión a glicina y NR₂ presenta un lugar de unión a glutamato. Cada subunidad del receptor tiene una estructura molecular dividida en cuatro dominios funcionales: un dominio extracelular amino-terminal, un dominio de unión a ligandos, una región transmembrana formada por cuatro segmentos hidrofóbicos (M₁ a M₄), siendo M₂ el que penetra parcialmente en la membrana para formar el canal iónico y un dominio carboxílico terminal intracelular. Dicha estructura conforma un canal iónico permeable al calcio y para la activación del receptor, es necesario la unión simultánea de dos agonistas diferentes: el glutamato y la glicina (13).

En la EA las **inmunoglobulinas anti-NMDA interactúan con el receptor**, y en consecuencia, aparecerán los síntomas neurológicos de la enfermedad al cabo de los meses (5,7,8,11). Además, estos síntomas se presentan de forma diferente en niños y adultos. En niños es más común encontrar síntomas conductuales y trastornos del movimientos acompañados con insomnio, agitación, disminución del habla y cambios de comportamiento como la irritabilidad (1,10,15,16). Por el contrario en adultos, los síntomas

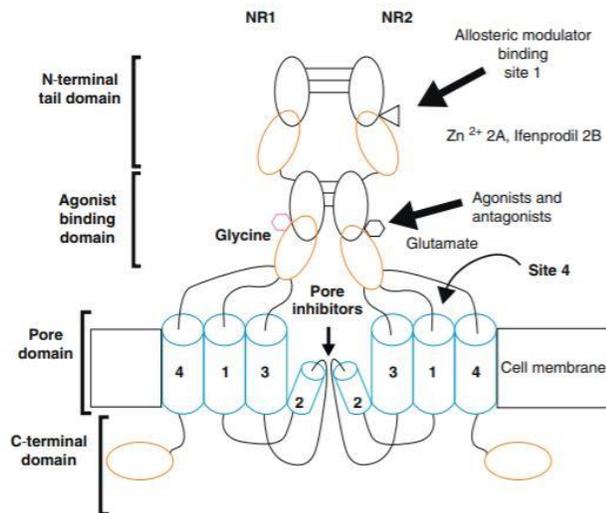


Figura 1: Representación esquemática de la estructura de un receptor de glutamato tipo NMDA y sus sitios de regulación farmacológica. Tomada de Flores-Soto, M. E. et al, 2012 (13).

psiquiátricos y las convulsiones se presentan de forma más frecuente y se acompañan de alucinaciones, delirios, catatonia y una posible evolución a psicosis (10,15) (ver figura 2).

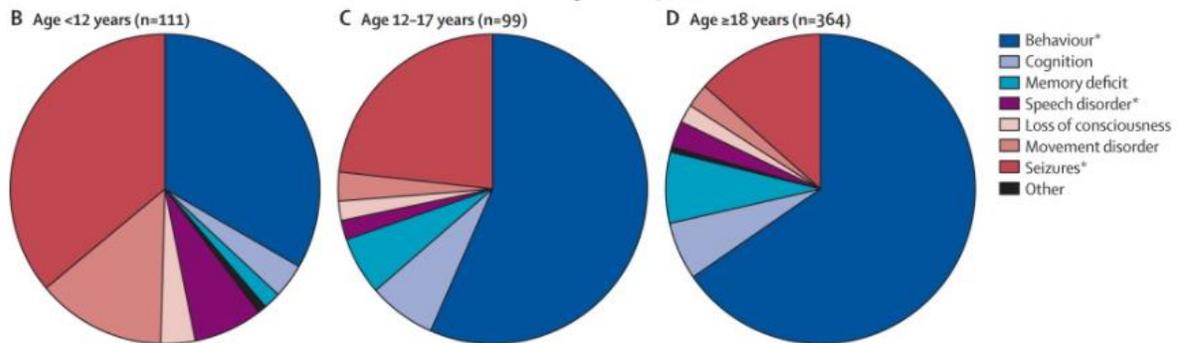


Figura 2: Información demográfica, distribución por edad del síntoma inicial y síntomas acumulados durante el primer mes de la enfermedad. Tomada de Titular, M. J. et al, 2013 (4).

El 70% de los pacientes presentan síntomas prodrómicos como hipertermia, dolor de cabeza, diarrea y síntomas gripales antes de la aparición de la enfermedad en el caso de la EA causada por HSV-I (17). Aproximadamente, dos semanas después inician las alteraciones en la conducta y en el lenguaje, los delirios, convulsiones (aproximadamente el 70% desarrolla convulsiones, es más común en hombres y en niños que en mujeres (15)), alucinaciones, paranoia y déficit de memoria pudiendo llegar a suponer un ingreso por psicosis (10,15,17,18). Comúnmente también pueden aparecer desordenes en el movimiento, como las discinesias orofaciales, coreoatetosis y distonía (17,18). La enfermedad evoluciona a catatonia o mutismo con alteraciones en el nivel de conciencia e inestabilidad autonómica que se manifiesta como salivación excesiva, hipertermia, fluctuación en la presión arterial, taquicardia y depresión central que puede desembocar en coma (10,18).

Tras el periodo sintomático, desde los 6 meses en adelante, puede iniciarse un falso período de recuperación, pero el paciente continúa presentando alteraciones en la conducta, en la memoria, cognitivas y de ejecución de funciones (15).

La encefalitis anti-NMDA tiene un buen pronóstico en comparación con las otras encefalitis (4,5). El 75% de los pacientes recupera el funcionamiento original prácticamente en su totalidad o cercano a ella y el 25% restante presenta altas tasas de mortalidad y morbilidad (4,5). Los resultados finales no difieren en gran medida entre los pacientes que presentan un tumor y los que no (4).

La EA fue una enfermedad reconocida hace relativamente poco, no posee marcadores biomoleculares, pruebas específicas para realizar en pacientes que confirmen el

diagnóstico o modelos animales de investigación. La importancia de esta enfermedad radica en que la sintomatología neurológica es fácilmente confundible con trastornos mentales como la esquizofrenia o la psicosis, cuyos tratamientos no tienen respuesta en pacientes con Encefalitis Autoinmune. Por el contrario, un diagnóstico adecuado y un tratamiento temprano inducen a la recuperación del paciente, disminuyendo el riesgo de recaídas o de presentar síntomas psiquiátricos relacionados con la enfermedad a largo plazo.

2 OBJETIVOS

Los objetivos de este Trabajo de Fin de Grado son:

- Búsqueda y contraste de las bibliografías actuales sobre la Encefalitis Autoinmune asociada a Teratoma Ovárico.
- Describir el mecanismo etiopatogénico de la Encefalitis Autoinmune asociada a Teratoma Ovárico.
- Contemplar la relación entre la Esquizofrenia y la Encefalitis Autoinmune.
- Analizar los criterios diagnósticos y proponer un algoritmo que unifique las pruebas bioquímicas y los signos de la enfermedad.
- Presentar el tratamiento actual y estudiar las nuevas líneas de tratamiento que se encuentran en investigación.

3 DESARROLLO

3.1 Etiopatogenia.

3.1.1 Teratoma ovárico como factor de riesgo.

La presencia de un tumor, independientemente de su malignidad, es uno de los principales factores de riesgo para desencadenar la enfermedad. Concretamente, los teratomas ováricos son el tipo de tumor más común en desencadenar la Encefalitis Autoinmune, aunque también pueden desencadenarse sin su presencia, por ejemplo, tras haber sido extirpado y tratado (8).

Los teratomas se definen como neoplasias que se diferencian hacia poblaciones celulares de tipo somático, incluyendo aquellos tipos celulares que derivan del ectodermo, endodermo y mesodermo (8). Los teratomas ováricos, más concretamente, son tumores de

células germinales con una baja capacidad de transformación maligna. Hay cuatro tipos de teratomas:

- El **teratoma maduro benigno** es el más común y se presenta principalmente entre los 15-45 años (15). Este tipo de tumores, se caracteriza por estar compuesto de elementos diferenciados con representación de las tres capas germinativas, es por esta razón que se encuentra tejido altamente diferenciado y con gran diversidad tisular (8).
- El **teratoma con transformación maligna**, cualquier teratoma maduro puede sufrir esta transformación. La forma más común es el carcinoma de células escamosas que surge del ectodermo. Otros tipos de tumores como los neuroendocrinos, por ejemplo, los adenocarcinomas, son altamente agresivos y resistentes al tratamiento con quimioterapia (8).
- El **teratoma inmaduro** presenta baja frecuencia, pero con alto riesgo de muerte y aparece entre los 12-38 años (15). La composición histológica de este tipo de tumor es similar a la composición de un teratoma maduro benigno pero dispuesta al azar y con diferentes cantidades de tejido inmaduro (8).
- El **teratoma monodérmico altamente especializado**, estos tumores tienen varios tipos de tejido diferenciado, pero uno de ellos es predominante. Por ejemplo, el *struma ovarii*, el cual es el más común en este tipo de neoplasia (8,15).

Todos los tipos de teratoma ovárico presentan tejido diferenciado en mayor o en menor madurez. El principal desencadenante del síndrome paraneoplásico asociado a la EA es la posible respuesta inmune dirigida contra el tejido nervioso expresado por el tumor de forma anormal (15). En el tejido neuronal comienzan a expresarse receptores N-metil-D-Aspartato (NMDA), los cuales, serán reconocidos por las células del sistema inmune, iniciando así la Respuesta Inmune (8,10,11,14).

3.1.2 Síndrome paraneoplásico asociado a la Encefalitis anti-NMDA.

3.1.2.1 Reconocimiento de tejido neuronal diferenciado en el tumor.

El Síndrome Paraneoplásico en esta enfermedad es neurológico y aparece en consecuencia al desarrollo de una neoplasia, en este caso, el teratoma ovárico. Este síndrome presenta diferentes trastornos que pueden suceder con diferente gravedad a cualquier nivel del Sistema Nervioso Central y Periférico, en una o varias áreas. La patogenia de este síndrome no se conoce con exactitud, pero sí presenta una estrecha

relación causal con la **respuesta inmune contra el tejido neuronal diferenciado que presenta el tumor**(15).

El tejido diferenciado del tumor presenta antígenos onconeuronales expresados de forma anormal en las células que conforman la neoplasia. Estos antígenos son reconocidos por células dendríticas, las cuales son responsables de generar una respuesta antitumoral específica, y por otros tipos celulares presentadores de antígeno (*ver figura 3*). Mediante procesos de endocitosis y fagocitosis, los antígenos son capturados y procesados (8).

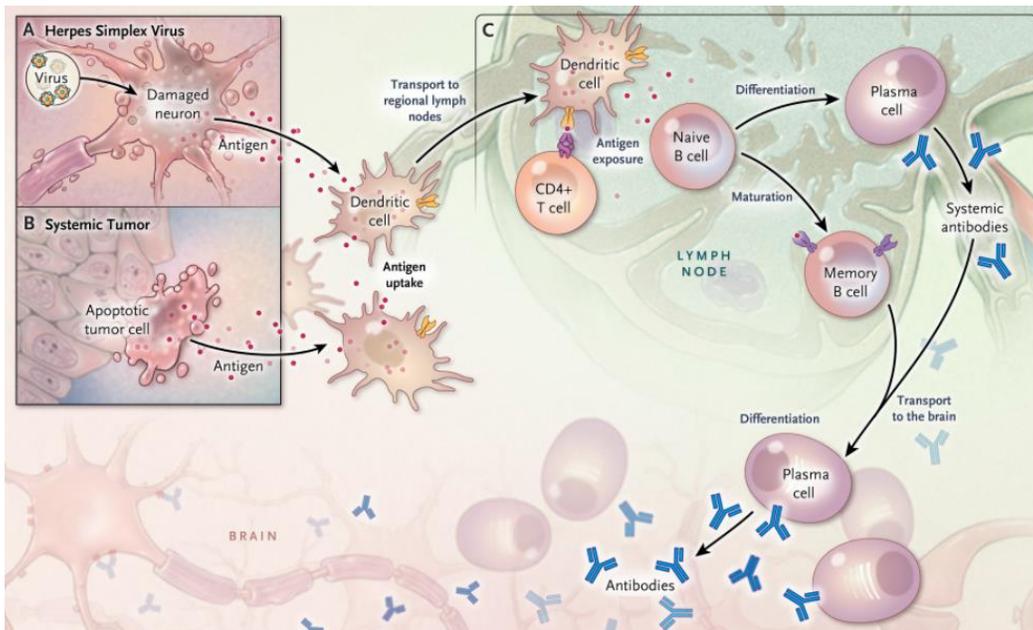


Figura 3: Mecanismos propuestos de enfermedad e interacciones funcionales de autoanticuerpos con proteínas de superficie neuronal. Dos desencadenantes conocidos son el herpes simple (A) y los tumores sistémicos (B). Los antígenos liberados por la destrucción de células neuronales inducida por las células tumorales apoptóticas produce el reconocimiento por las células presentadoras de antígenos (células dendríticas), las cuales se transportan a los ganglios linfáticos. En los ganglios linfáticos, los linfocitos B vírgenes expuestas a los antígenos procesados, junto con los linfocitos T CD4+, comienzan a diferenciarse en células plasmáticas productoras de anticuerpos. Después de ingresar en el cerebro, los linfocitos B de memoria se someten a procesos de reestimulación, maduración, expansión clonal y diferenciación en células plasmáticas productoras de anticuerpos. Tomada de Dalmau, J. Graus, F. 2018 (10).

Las células presentadoras de antígeno irán a los ganglios linfáticos para llevar a cabo el proceso de presentación de antígeno a los linfocitos T vírgenes. En el caso de las Moléculas de Histocompatibilidad de tipo II, presentarán los antígenos a los linfocitos T produciendo señales coestimuladoras que, en consecuencia, inducirán la activación, diferenciación y proliferación de más linfocitos (8,10,15) (*ver figura 3*).

Finalmente, los linfocitos T CD4+ activados, inducirán la diferenciación de linfocitos B para la producción de anticuerpos (8). Teniendo en cuenta que estos antígenos neuronales

expresados de forma anormal no solo se encuentran en el tumor, sino que también se encuentran a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC), los anticuerpos no serán capaces de distinguir entre el tejido diferenciado de la neoplasia y el tejido sano del organismo. Estos anticuerpos reciben el nombre de **autoanticuerpos** porque actuarán directamente en contra de los antígenos del propio individuo (8).

Según la ubicación de los antígenos diana, los autoanticuerpos se han clasificado en dos grupos: autoanticuerpos específicos contra antígenos intracelulares y autoanticuerpos específicos contra antígenos de membrana plasmática (ver *Tabla 1*) (15).

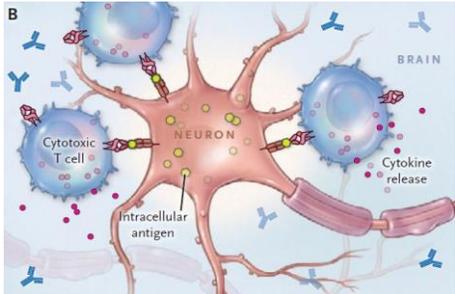
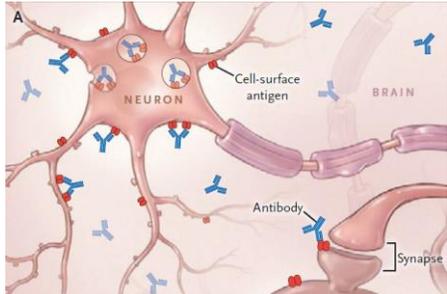
	Autoanticuerpos contra antígenos intracelulares	Autoanticuerpos contra antígenos de membrana plasmática
Patogenicidad	No se consideran patogénicos.	Presentan potencial patogénico.
Mecanismo	Posiblemente mediado por linfocitos T CD8.	Se unen al dominio extracelular de proteínas expresadas por proteínas de superficie celular neuronal o proteínas sinápticas.
		
Indicadores de tumor	Sí.	No. Aparecen con o sin cáncer.
Ejemplo	Anticuerpos anti-HU	Anticuerpos anti-NMDAR

Tabla 1: Comparación entre los autoanticuerpos contra antígenos intracelulares y antígenos de membrana plasmática. Reactividad de los anticuerpos y características patológicas de la encefalitis asociada a anticuerpos contra antígenos de la superficie celular neuronal en comparación con la encefalitis asociada a anticuerpos contra antígenos intracelulares. Tomada de Dalmau, J. Graus, F. 2018 (10).

3.1.2.2 Producción de autoanticuerpos en el Sistema Nervioso central.

Los síntomas de la enfermedad inician cuando los **autoanticuerpos interactúan con el receptor de NMDA en el SNC**. Los anticuerpos son moléculas de alto peso molecular por lo que no atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE), en consecuencia, no deberían alcanzar los receptores y no se producirían los síntomas neurológicos de la enfermedad.

Principalmente, los linfocitos T y B de memoria generados en el tejido tumoral en el que se está dando la respuesta inmune, circulan libremente vía sistémica (8). Diversos estudios han demostrado que los autoanticuerpos fueron sintetizados en sangre y en el SNC por células productoras de anticuerpos que son capaces de atravesar la BHE (8,10). Los linfocitos B de memoria, las células plasmáticas y los autoanticuerpos (IgG específicamente) circulan por sangre y linfa hasta llegar al SNC atravesando la BHE, siendo este último un paso desconocido. Una vez dentro del SNC, los linfocitos B de memoria mediante procesos de estimulación y diferenciación se transforman en células productoras de anticuerpos (8,10). Las biopsias y autopsias realizadas a diversos pacientes muestran células plasmáticas y depósitos de inmunoglobulinas en el SNC (10,16) (*ver figura 4*).

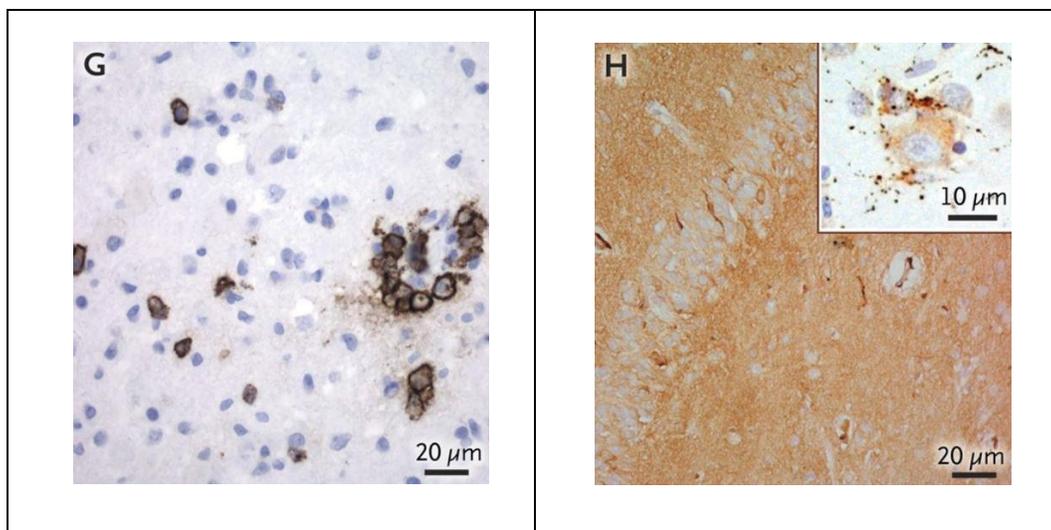


Figura 4: Reactividad de los anticuerpos y características patológicas de la encefalitis asociada a anticuerpos contra antígenos de la superficie celular neuronal en comparación con la encefalitis asociada a anticuerpos contra antígenos intracelulares. Muestras de autopsias de pacientes con Encefalitis Autoinmune presentan infiltrados inflamatorios cerebrales moderados junto con células plasmáticas (G: células teñidas de marrón con un anticuerpo CD138) y depósitos de IgG (H: células microgliales teñidas de rojo con un anticuerpo CD68), sin evidencia de pérdida neuronal medada por células T (no se muestra). Dalmau, J. Graus, F. 2018 (10).

Una de las principales hipótesis para la llegada de los anticuerpos al SNC es que la respuesta inmune generada altera los capilares sanguíneos de la BHE. El incremento del factor de necrosis tumoral alfa ($TNF\alpha$) modera la permeabilidad de la barrera, produciendo una internalización de proteínas de unión estrecha de las células endoteliales, este hecho contribuye a la activación del factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF). El incremento del GM-CSF facilita el paso de anticuerpos al interior del SNC por dos posibles mecanismos: por un lado, produce un reclutamiento de células mieloides que irrumpen la BHE y la barrera sangre-LCR y por otro lado, incrementa el número de citoquinas inflamatorias generando una activación de las células microgliales que producen

sustancias neurotóxicas para la BHE, en consecuencia disminuye la cohesión de la barrera (8).

La otra hipótesis que explicaría la llegada de los autoanticuerpos al SNC es la disfunción autonómica en estos pacientes. La disfunción autonómica produce excitación simpática e hipertensión, las cuales pueden comprometer la BHE generando un aumento de permeabilidad que permita el paso de los anticuerpos (8).

3.1.2.3 Interacción entre los autoanticuerpos y el receptor de NMDA.

La migración de linfocitos B desde los órganos linfoides periféricos hacia las meninges, paso a los ventrículos y diferenciación a células plasmáticas produce un incremento de autoanticuerpos anti-NMDA (19). **Una vez los anticuerpos, concretamente del subtipo IgG1, se encuentran en el SNC, se dirigen contra la subunidad NR1** (1,8,11,12) del receptor de NMDA post-sináptico, alterando su función a diferentes niveles, como el Sistema Límbico, los ganglios basales o el tronco del encéfalo (11). El epítipo de unión de los autoanticuerpos se encuentra en el extremo amino-terminal de la subunidad GluN1, específicamente en la región N368/G369 (8,11,14,16,20).

Las IgG no fijan el complemento en las sinapsis, sino que disminuyen la densidad superficial de los receptores de NMDA (11), es decir, los anticuerpos no son antagonistas de dichos receptores, sino que producen una respuesta protectora, la internalización del receptor (5,14). En consecuencia, a esta disminución, se alteran las propiedades de activación y señalización del receptor de NMDA (11).

La internalización de los receptores de NMDA se produce por la interrupción entre la interacción del

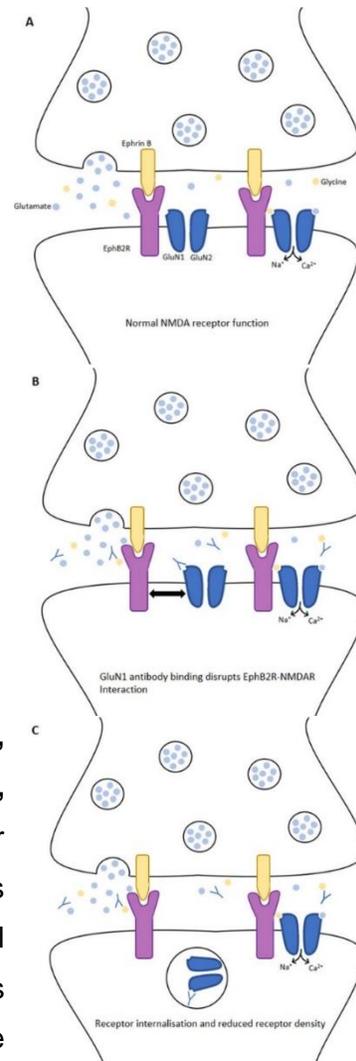


Figura 5: Modelo de internalización del receptor tras la unión del anticuerpo NMDA-R. A) Los NMDA-R (azul oscuro) están asociados a EphB2-R (púrpura) en la región extrasináptica. La unión de glicina y glutamato a las subunidades GluN1 y GluN2 conduce a la activación del receptor y la entrada de Na^+ y Ca^{2+} , lo que provoca la despolarización. B) Pacientes con Encefalitis anti-NMDA, la unión de anticuerpos, la protección y el entrecruzamiento ocurren en la subunidad GluN1. Esto interrumpe la interacción entre NMDA-R y EphB2-R, lo que reduce la estabilidad y el agrupamiento de NMDAR. C) Se produce la internalización del receptor, lo que da como resultado una densidad de receptores reducida y una disminución de las corrientes sinápticas. Tomada de Venkatesan, A. Krishna, A. 2017 (5).

receptor de NMDA con el receptor de Efrina B2 (EphB2-R) asociado (3,5,8,10,11,14,16,20,21), encargado de estabilizar el receptor en la membrana (5). Los anticuerpos se unen y entrecruzan con los NMDA-R lo que altera la dinámica de la superficie, esto produce una internalización y consecuentemente su degradación, disminuyendo las sinapsis (*ver figura 5*) (8). La pérdida de NMDA afectaría gravemente a la plasticidad sináptica y a la función de los receptores, de este modo la señalización neuronal glutamatérgica es alterada generando la sintomatología neurológica y psiquiátrica(8,11).

La comprensión de la patogenia de la enfermedad es incompleta puesto que no hay modelos animales que reflejen la sintomatología completa (8,19). Aun así, la experimentación con animales ha permitido demostrar que la transferencia pasiva de anticuerpos anti-NMDA humanos, induce cambios similares como la reducción de los receptores de NMDA-R y potenciación a largo plazo (19). En un estudio se observó cómo los ratones presentaban déficit de memoria, anhedonia, comportamiento similar a la depresión y una disminución del umbral para las convulsiones, estos síntomas son similares a los sucedidos en humanos y todos ellos reversibles al suspender la transferencia de anticuerpos (19). Todo ello puede ser **prevenido mediante el uso de agonistas del receptor EphB2** (19).

3.2 Diagnóstico.

La encefalitis anti-NMDA no tiene un diagnóstico estipulado debido a la diversidad de síntomas. Una anamnesis incorrecta, debido a la similitud con otras enfermedades mentales, y a la llegada de pacientes en diferentes fases de la enfermedad al servicio de urgencias, complica y retrasa el diagnóstico (15). **La EA todavía no posee un marcador ni una prueba específica**, lo cual retrasa el diagnóstico de la enfermedad y un pronóstico certero (15). No obstante, en la actualidad, esta posibilidad se encuentra en investigación.

La sospecha de una posible EA inicia principalmente con la aparición de la sintomatología psiquiátrica, la cual no responde a tratamiento con antipsicóticos a largo plazo (18). Los niños presentan con mayor frecuencia convulsiones y movimientos anormales, insomnio e irritabilidad; por el contrario, los adultos presentan psicosis y comportamiento anormal, incluso puede aparecer deterioro de la memoria e hipoventilación con una alta frecuencia y déficits focales y trastornos del habla (*ver tabla 2*) (10). La

severidad y frecuencia de estos síntomas aportan puntos importantes en el diagnóstico diferencial (15).

En un estudio retrospectivo de 111 pacientes se observó:		
65 pacientes (59%) presentaron síntomas psiquiátricos.	45 pacientes (41%) ingresaron en hospitales psiquiátricos en una media de 9 días.	21 pacientes sufrieron rabdomiólisis, rigidez muscular, hipertermia y coma mientras eran tratados con neurolépticos.
<ul style="list-style-type: none"> • Alucinaciones auditivas y visuales (40%). • Episodios esquizoafectivos agudos (23%). • Depresión (23%). • Manía (8%). • Trastornos adictivos (6%). 	<ul style="list-style-type: none"> • Sintomatología neurológica (53%). • Déficits neurológicos (38%). 	Los síntomas presentados dificultaron diferenciar los síntomas de la Encefalitis Autoinmune y los que se correspondían con el síndrome neuroléptico maligno.

Tabla 2: Estudio retrospectivo en pacientes con Encefalitis Autoinmune y sintomatología psiquiátrica presentada al entrar en el área psiquiátrica. Modificado de Dalmau, J. et al, 2019 (15).

La **base del diagnóstico y confirmación de la Encefalitis Autoinmune es el hallazgo de anticuerpos anti-NMDA**, concretamente contra la subunidad GluN1 del receptor (1,4,5,13,18,19). La búsqueda de anticuerpos se puede realizar en suero o en LCR, pero se ha observado que el análisis del suero en búsqueda de anticuerpos tiene baja especificidad y sensibilidad (aproximadamente del 85%) (1,5,15,23).

En general, el título de anticuerpos en LCR es suficiente para poder asegurar el diagnóstico, pero se recomienda una segunda prueba para asegurar que el resultado es correcto. A pesar de la baja sensibilidad del análisis en suero de anticuerpos, se utiliza como segunda prueba para asegurar que el resultado en LCR no es un falso negativo o falso positivo (5).

La reactividad de los anticuerpos depende de la conformación de la subunidad GluN1 (1,23). Los anticuerpos son detectables en LCR o suero mediante tres técnicas: inmunohistoquímica cerebral, cultivos neuronales y cultivo de líneas celulares con GluN1 o una combinación con GluN2 (23). Los pacientes que dan positivo en las tres técnicas presentan Encefalitis anti-NMDA (23). Hay pacientes que han presentado resultados negativos en suero, pero en análisis en LCR han presentado resultados positivos, dichos pacientes se considera que padecen la enfermedad (23).

En un estudio cohortes de 250 pacientes con un diagnóstico de Encefalitis Autoinmune, se observó que presentaban anticuerpos en LCR detectables mediante inmunohistoquímica de cerebro de ratas como con CBA. En cambio, 214 muestras de suero fueron positivas en ambas técnicas, 18 fueron negativas con una técnica y otras 18 fueron negativas con ambas técnicas. Los anticuerpos se detectaron con mayor frecuencia en el suero de pacientes que tenían un teratoma subyacente que en el suero de pacientes que no presentaban una neoplasia (23). El coeficiente de probabilidad diagnóstica, definido como la mayor probabilidad de presentar un positivo en un paciente enfermo que en uno sano, fue de 101 para LCR y 86 para suero (23).

En un inicio, se pensó que había un grado de correlación entre el título de anticuerpos en suero y LCR, las recaídas y el desenlace de la enfermedad (5,15,23). Dicha correlación no está demostrada debido a que los estudios que la abalan son estudios de series y casos, con un pequeño porcentaje de participación y con pacientes favorables (5,23). A pesar esto, un análisis de títulos séricos y de LCR en pacientes con la enfermedad (independientemente de su evolución), demostró que los anticuerpos eran significativamente más altos en pacientes con un resultado negativo que en aquellos que poseían un resultado más favorable, incluso eran más altos en pacientes con teratoma ovárico (23,24).

Otras anomalías en LCR que indican inflamación cerebral, pero que no son específicas para la Encefalitis Anti-NMDA son: la pleocitosis linfocitaria (80-90%), un incremento de la concentración de proteínas (33%) y bandas oligoclonales (60%)(5).

Otros métodos de diagnóstico son las técnicas convencionales de imagen, pero la clínica ha demostrado que no son significativamente útiles (5). En las imágenes obtenidas por **Resonancia Magnética Nuclear (RMN) del 50 al 75% de los pacientes presentan resultados normales y entorno a un 30% de los pacientes presenta anomalías** (ver figura 6) (5,15,24). Entre las anomalías halladas se encuentran los cambios en la corteza cerebral, en el hipocampo, cerebelo, región

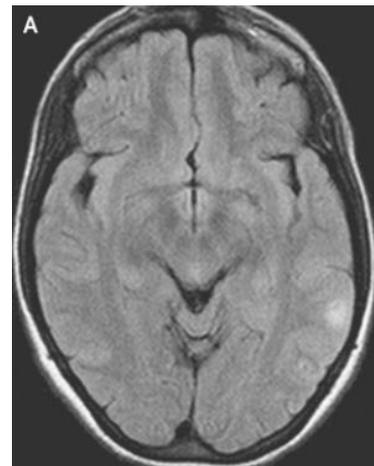


Figura 6: Hallazgos de resonancia magnética en encefalitis mediada por anticuerpos. La Encefalitis Anti-NMDA está presente a pesar de los hallazgos normales en la RMN o anomalías leves. Tomada de Dalmau, J. Graus, F. 2018 (10).

frontobasal e insular, ganglios basales, tronco encefálico o médula ósea (5). En consecuencia, a la diversidad de cambios encontrados en las imágenes obtenidas por RM a diferentes pacientes y debido a su bajo porcentaje de aparición, no se considera una técnica útil en el diagnóstico de la enfermedad (5,15,24).

Un avance en el diagnóstico por imagen podría ser el uso de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) junto con 18F-fluorodesoxiglucosa (FDG) porque permitiría observar con mayor frecuencia las anomalías estructurales que con la RM (5,10,15). Esta técnica se basa en un patrón por el cual las células captarían la FDG, pero no la metabolizarían, siendo retenida en el interior celular. Concretamente en el lóbulo occipital podría llegar a utilizarse como biomarcador puesto que parece distinguir la encefalitis NMDA de otras enfermedades (5).

Otra prueba utilizada es el análisis mediante Electroencefalograma (EEG). Generalmente, en el 90% de los pacientes muestra un patrón normal, a pesar de la ralentización inespecífica de la actividad cerebral. A pesar del bajo porcentaje de obtener una prueba fuera de la normalidad, se ha observado un patrón relativamente único para pacientes con Encefalitis anti-NMDA (5,24).

El patrón **Extreme Delta-Brush (EDB)** se manifiesta como ondas delta (1 a 3Hz) sobre las que se superponen con las ondas beta (20-30Hz) y reciben este nombre debido a su parecido con las *delta-brush* observadas en bebés prematuros (5,23) (ver figura 7). EDB se manifiesta en un porcentaje de 16-33% y se

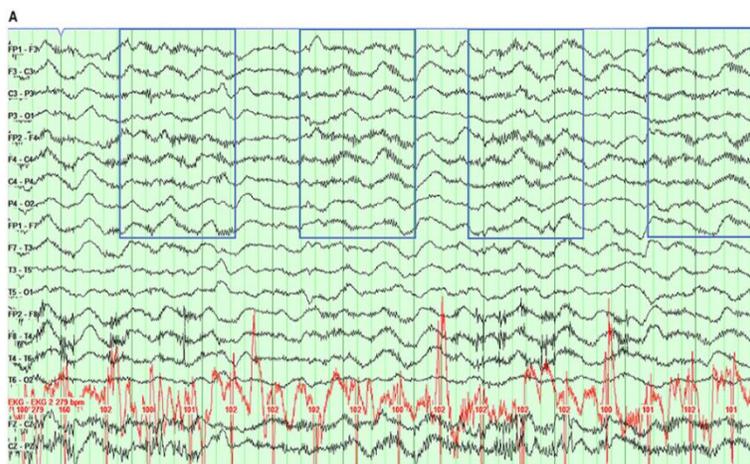


Figura 7: Asociación Extreme Delta-Brush y la necesidad de ingreso en UCI, muerte y resultado funcional. EDB (recuadros azules) en este EEG en un paciente con encefalitis anti-NMDA. Tomada de Nathoo, N. et al, 2021 (25).

diferencia de las ondas neonatales debido a que es sincrónico y no varía con los ciclos de sueño-vigilia ni con la excitación (5). Se caracteriza por ser continuo y no se relaciona con los síntomas de la EA como la distonía, coreatetosis o las discinesias orofaciales. A pesar de su posible utilidad, se desconoce si su presencia podría relacionarse con una mayor gravedad o un peor desenlace (5).

Una de las pruebas diagnóstico ante la sospecha de Encefalitis es la **búsqueda de una neoplasia**, en mujeres principalmente un teratoma ovárico (5,24). Las técnicas utilizadas pueden ser la RMN, tomografía computarizada, ecografía pélvica y transvaginal. Se recomienda el cribado periódico en mujeres con posible riesgo, mayores de 12 años con RMN de abdomen y pelvis cada 6 meses durante 4 años (24). No se recomienda la búsqueda de marcadores séricos debido a que generalmente tienden a dar resultados negativos (5).

3.2.1 La relación entre la Esquizofrenia y la Encefalitis anti-NMDA.

La Encefalitis anti-NMDA tiene una media de inicio a los 21 años y la mayoría de los casos se agrupan de 12 a 29 años, este tramo de edad, coincide con el inicio de la psicosis esquizofrénica (ver figura 8) (14). La llegada de pacientes jóvenes a los servicios de urgencia por trastornos en el comportamiento como las alucinaciones, los delirios o los trastornos afectivos de la Encefalitis son perfectamente confundibles con el inicio de un episodio psicótico (22,24). Tanto la Esquizofrenia como la EA muestran un punto en común, la sintomatología parece producirse, en parte, por una alteración en la señalización glutamatérgica (14,15,22).

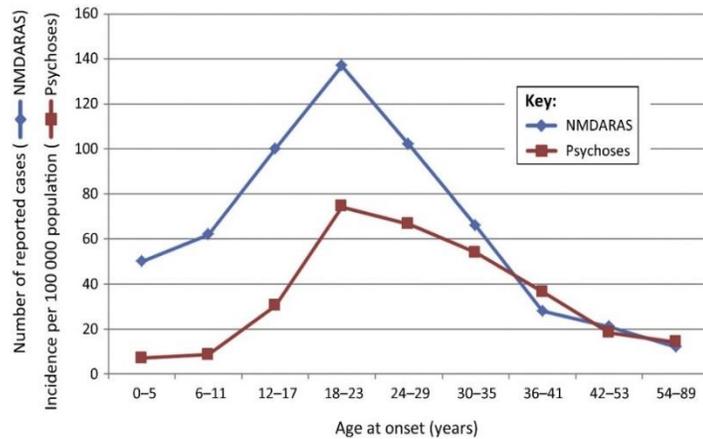


Figura 8: Edad de inicio de la sinaptopatía del anticuerpo del receptor NMDA-R y de la psicosis esquizofrénica. Tomada de Masdeu, J.C. et al, 2016 (14).

La hipótesis glutamatérgica de la esquizofrenia se basa principalmente en que los síntomas psicóticos se asemejan a los producidos por el uso de antagonistas del receptor de NMDA (por ejemplo, ketamina o fenciclidina). En la EA se observa que la internalización de receptores NMDA producida por los anticuerpos, genera la sintomatología psiquiátrica, incluso se observan trastornos cognitivos y cambios de humor, semejantes a la Esquizofrenia. La disfunción de los receptores de NMDA en las interneuronas Gabaérgicas en la región cortical es relevante en la Esquizofrenia, por el contrario, en la Encefalitis Autoinmune, aunque los síntomas sean semejantes, la disminución de los receptores de NMDA no solo se produce en la región cortical, sino en todas las regiones con alta densidad de NMDA-R, como, por ejemplo, el hipocampo (22). El hecho de que está interrupción en

la función de los receptores de NMDA en regiones discretas del cerebro puede dar lugar a fenotipos similares a la Esquizofrenia, supone un aliciente para **comprender mejor la Esquizofrenia utilizando anticuerpos anti-NMDA de pacientes con EA** (14,22).

La cuestión de cómo se podrían aprovechar los anticuerpos anti-NMDA para estudiar la Esquizofrenia está comenzando a explorarse. Hay varias razones que respaldan este hecho, una de ellas es la especificidad que muestran los anticuerpos por regiones cerebrales, ya sea por su proximidad a los ventrículos, por la densidad de receptores o por algún tipo de susceptibilidad en el hipocampo. Otra razón es que las imágenes funcionales proporcionan información semejante entre los síntomas que ocurren por el trastorno mediado por anticuerpos anti-NMDA y el uso de antagonistas de NMDA. Anteriormente, se planteó que la Esquizofrenia era un tipo de Encefalitis leve, vinculando las infecciones con esta enfermedad, aunque nunca se han hallado anticuerpos (22).

3.2.2 Algoritmo diagnóstico.

El paciente típico que llega a clínica es una mujer joven, previamente sana, que presenta angustia emocional y alteraciones cognitivas (24). Las primeras sospechas clínicas suelen ser: psicosis aguda, convulsiones en el lóbulo temporal, trastorno tóxico o metabólico, consumo de drogas, lesión cerebral focal y cómo última opción, encefalitis (24).

Clínicamente para el diagnóstico de la enfermedad se incluyen tres criterios. El primero de ellos consta del **tiempo de inicio**, generalmente los síntomas inician en menos de tres meses y entre los cuales se encuentran el comportamiento anormal, las disfunciones del habla o las convulsiones (*ver figura 9*). De los síntomas presentados, deben de cumplirse al menos cuatro de los seis (1) y debe tenerse en cuenta la edad del paciente, puesto que la enfermedad se presenta de forma diferente. En el caso en el que se cumpla este criterio, se realizarán las pruebas de laboratorio pertinentes para confirmar la sospecha clínica.

Las **pruebas de laboratorio** conforman el segundo criterio. Principalmente se buscarán IgG anti-GluN1 en suero y en LCR (1,5,15,24), también se procederá a realizar un ECG y RMN (15,24). El tercer criterio lo conforma el **resultado de las pruebas de laboratorio**.

En caso de **no cumplir el primer criterio, no puede descartarse la enfermedad** debido a que, tras la fase inicial, puede aparecer un **período de mejoría** con afectación de

las funciones ejecutivas o resolución, que no excluye padecer la enfermedad y no tener una recaída en el futuro (15).

La historia clínica del paciente no conforma un criterio diagnóstico, pero haber superado una neoplasia o padecer HSV-I son factores de riesgo. En caso de que no se presenten estos antecedentes no quiere decir que el paciente no pueda presentar Encefalitis Autoinmune idiopática, aun así, se recomienda la búsqueda de posibles neoplasias.

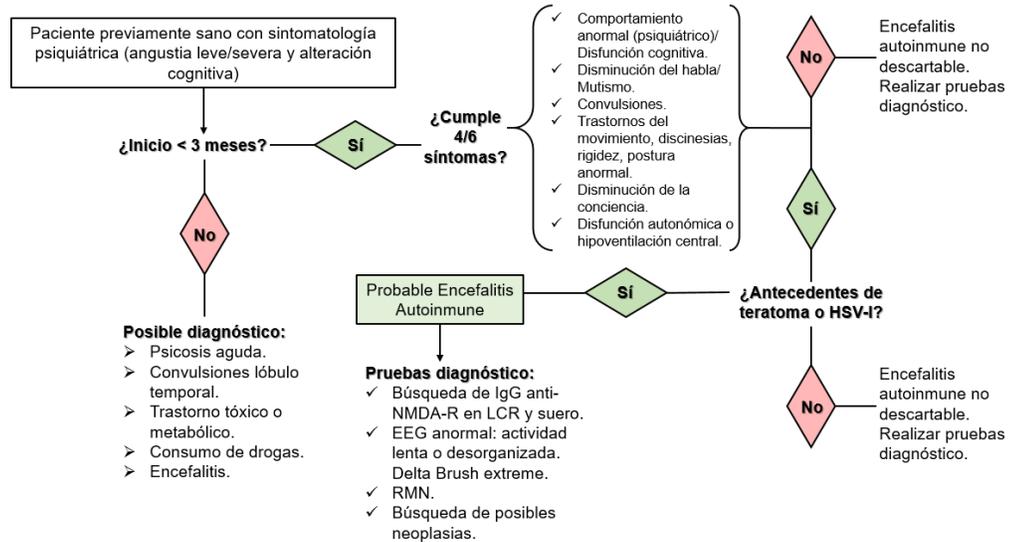


Figura 9: Algoritmo diagnóstico de la Encefalitis Anti-NMDA (1, 5, 15, 24).

3.3 Tratamiento actual.

3.3.1 Consideraciones generales.

El tratamiento más efectivo para tratar a un paciente con Encefalitis Autoinmune es la **inmunoterapia**, independientemente de la causa (11), aunque en la práctica se utilizan principalmente otras opciones farmacológicas. En el caso concreto de la asociación de la enfermedad con el teratoma ovárico, es necesario en un primer lugar **extirpar el tumor**, si lo hubiera, y durante tres años realizar un seguimiento de la paciente (5,6,15,18). La extirpación del tumor supone una mejora de los síntomas en el 75% de los casos (5). La eliminación rápida de la neoplasia determina el curso de la enfermedad (11).

La primera línea de tratamiento en la que se basa la práctica clínica comúnmente es en el uso de **glucocorticoides** (metilprednisolona 1g día durante 3-5 días), junto con **inmunoglobulinas intravenosas** (0,4g/Kg/día durante 5 días) o junto con **plasmaferésis** (5,7,9,10,15,18, 21). La segunda línea se compone de **agentes antineoplásicos** (ver figura 10).

La plasmaferéresis es una técnica en la que se extrae la sangre del paciente, se separan los componentes celulares del plasma por centrifugación y se retornan las células al sistema circulatorio, recogiendo el plasma. A pesar de que en la práctica el uso de la plasmaferéresis e inmunoglobulinas intravenosas está extendida, debido a que la producción de anticuerpos se produce al otro lado de la BHE, la efectividad del tratamiento aparenta ser limitada (10).

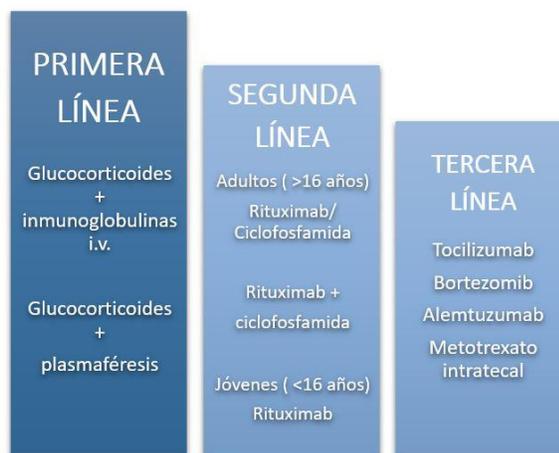


Figura 10: Algoritmo terapéutico de la Encefalitis Autoinmune. Antes de iniciar el tratamiento y ante la presencia de un teratoma, debe recurrirse a la cirugía para extirpar el tumor. Realizado por la propia autora.

Una vez aplicada la primera línea de tratamiento, si en un período de 10-14 días no hay respuesta, se aplica la segunda línea de tratamiento (17). Esta segunda fase se compone de dos fármacos: rituximab y ciclofosfamida (7,10,11,15,17). Los mecanismos de acción se recogen en la *tabla 3*.

Fármaco	Mecanismo de acción
Rituximab Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal.	Rituximab es un anticuerpo monoclonal que se une selectivamente al antígeno CD20 que se expresa en los linfocitos B y en células tumorales y no circula libre en plasma por lo que no compite por la unión con los anticuerpos. En consecuencia, a la unión se produce la lisis celular, posiblemente producida por citotoxicidad dependiente del complemento, citotoxicidad dependiente de anticuerpos mediada por uno o más receptores de la superficie de granulocitos, macrófagos y células natural killer. También induce la apoptosis (26).
Ciclofosfamida Agente antineoplásico e inmunomodulador. Agente alquilante.	Ciclofosfamida es una molécula electrófila, derivada de las mostazas nitrogenadas, que reacciona con átomos nucleofílicos de las bases nitrogenadas formando puentes inter- e intracatenarios que impiden la correcta transcripción y replicación del ADN durante la fase S del ciclo celular (27).

Tabla 3: Mecanismos de acción de rituximab (26) y ciclofosfamida (27).

La pauta terapéutica de los fármacos que componen la segunda línea es diferente para niños y adultos. En adultos, se puede aplicar rituximab (375 mg/m² durante 4 semanas (17)), o ciclofosfamida (750 mg/m² durante 6 meses (17)) o una combinación de ambas (10,11,15,17). En el caso de los menores de 16 años, se recomienda el uso en solitario de rituximab (17).

En un ensayo clínico de 577 pacientes con encefalitis anti-NMDA, el 53% de los

pacientes presentó una mejoría de los síntomas en 4 semanas y el 81% tuvo una recuperación parcial con síntomas leves a los 24 meses (4).

Rituximab también es útil en pacientes refractarios y disminuye el riesgo de recaída, en algunos centros se ha utilizado inicialmente como tratamiento de primera línea. Aun así, no se considera fármaco de primera línea porque puede producir hipertermia, rigidez muscular, mutismo y coma en pacientes con encefalitis, incrementando la susceptibilidad a los efectos adversos a los neurolépticos. Este hecho es importante puesto que muchos de los pacientes previamente a ser diagnosticados con la enfermedad, son tratados con este tipo de fármacos (8).

Si a pesar de haber aplicado la segunda línea no se ha obtenido respuesta, se aplica la tercera línea de tratamiento que consta de: tocilizumab (11,15,28), bortezomib (11,15,28), metotrexato intratecal (28) o alemtuzumab (28). Sus mecanismos de acción se recogen en la *tabla 4*. Estos fármacos también se emplean en casos de recaída, es decir, pacientes que tras haberse sometido al tratamiento y recibir el alta médica, al cabo de los meses o años, vuelven a presentar la enfermedad (28).

Fármaco	Mecanismo de acción
<p>Tocilizumab Agente inmunosupresor, inhibidor de la interleucina.</p>	<p>Tocilizumab se une específicamente a los receptores de interleucina-6 (IL-6), inhibiendo la señalización mediada por la misma. La IL-6 es una citocina proinflamatoria producida por linfocitos T y B, monocitos y fibroblastos, la cual participa en procesos como la activación de células T, la inducción de secreción de inmunoglobulinas, la síntesis hepática de proteínas de la fase aguda y estimulación de la hematopoyesis (29).</p>
<p>Bortezomib Agente antineoplásico.</p>	<p>Produce una inhibición de la actividad de la quimi tripsina del proteosoma 26S. La función del proteosoma 26S es degradar proteínas ubiquitinadas. Por lo tanto, su inhibición evita la degradación de las proteínas interfiriendo en la homeostasis celular, afectando a múltiples cascadas de señalización intracelulares y produciendo finalmente muerte celular (30).</p>
<p>Metotrexato Agente antineoplásico (agente citotóxico-antimetabolito) e inmunomodulador.</p>	<p>Antagonista del ácido fólico que actúa inhibiendo de forma competitiva la enzima dihidrofolato-reductasa, inhibiendo en consecuencia la síntesis de ADN (31).</p>
<p>Alemtuzumab Inmunosupresor, anticuerpo monoclonal.</p>	<p>El fármaco se une a la glicoproteína de superficie celular CD52, un antígeno que se presenta en linfocitos T (CD3) y B (CD19), las células <i>natural killer</i>, monocitos y macrófagos produciendo lisis mediada por el complemento y citólisis celular dependiente de anticuerpos (32).</p>

Tabla 4: Mecanismo de acción de los fármacos: tocilizumab (29), bortezomib (30), metotrexato (31) y alemtuzumab (32).

El empleo de los fármacos anteriores se aprobó mediante la práctica clínica. En el caso especial del rituximab, su uso está justificado debido a que el mecanismo de acción del mismo sobre los linfocitos B disminuiría la propia respuesta inmune de la enfermedad, caracterizada por ser una respuesta de células B (15).

3.3.2 Tratamiento sintomático.

No hay un tratamiento sintomático para esta enfermedad de forma estipulada. Los pacientes que ingresan en cuidados intensivos suelen presentar discinesias, disautonomía, alteraciones de la conciencia y en casos más graves pueden llegar a presentar paradas respiratorias (15).

Uno de los principales problemas de estos pacientes cuando ingresan en el servicio de urgencias independientemente de su diagnóstico, es diferenciar las convulsiones de las discinesias y la fiebre causada por infecciones nosocomiales de la hipertermia que podrían presentar por la enfermedad (15). Aun así, en pacientes que presenten convulsiones se aprueba el uso de anticonvulsivantes como valproato, levitiracetam o carbamacepina (15,28). Hay que tener presente que las discinesias orofaciales y los opistótonos, en el caso en el que un paciente este sufriendo una parada respiratoria, dificultan la intubación (15).

Otro problema es que algunos pacientes pueden sufrir taquicardias, con períodos alternos de bradicardia, lo que puede conducir a paradas cardíacas prolongadas (15). Los pacientes que presentan bradiarritmias graves requieren de la implantación de un marcapasos de forma puntual, en algunos casos persistente, ya que esta sintomatología se resuelve después del cese de la EA (15).

En el caso de que una paciente presente catatonia se pueden administrar benzodiacepinas, pero podría observarse que la dosis administrada de lorazepam (2mg cada 6h (24)) tal vez llegará a superar las recomendaciones (5,24). En estos casos se podría utilizar terapia electroconvulsiva, concretamente en pacientes refractarios en los que la primera y segunda línea de tratamiento haya fallado (5,6,24). Esta terapia podría ser efectiva pero todavía no está demostrada su eficacia, aun así, se propuso que podría llegar a aumentar el número de subunidades NR2A y NR2B (5,6).

En situaciones de urgencia, donde se requieran anestésicos o sedantes, no se recomienda utilizar fármacos como el tramadol, la ketamina o el propofol, puesto que

interfieren en el funcionamiento del receptor de NMDA (15).

3.4 Nuevas líneas de tratamiento.

En un inicio se pensaba que los anticuerpos podrían afectar al número de NMDA-R en la sinapsis o en la transmisión sináptica al alterar el canal conformado por el receptor (3). Se estableció que los anticuerpos producen entrecruzamiento de los receptores de NMDA, en consecuencia, los receptores se internalizan. Concretamente, la interrupción de la interacción entre los receptores de NMDA y el receptor de EphB2 producido por los anticuerpos, es lo que genera la internalización (10,20,21). Este hecho reduce las sinapsis mediadas por el receptor de NMDA de forma selectiva, sin afectar a otros receptores como por ejemplo, AMPA-R (3,21). El **proceso de internalización es dependiente de anticuerpos y reversible al eliminarlos** (21).

Los receptores de Efrina son receptores de tirosina quinasas que modulan la potenciación a largo plazo a través de la interacción con el receptor de NMDA y la estabilización y agrupación de este en la membrana postsináptica (3,21). EphB2 se activa mediante la efrina B2 que resulta en la fosforilación de un residuo de tirosina en EphB2 (Y504), esta fosforilación es necesaria y suficiente para la interacción entre NMDA-R y EphB2 y la localización sináptica de NMDA-R (3).

En un modelo de ratón se planteó la hipótesis sobre la interrupción de los anticuerpos de forma inducida ante la interacción extracelular directa entre NMDA-R y EphB2. El resultado de este estudio fue la reducción de NMDA-R ubicado sinápticamente, generando déficits de memoria y comportamiento, además de una potenciación a largo plazo reducida. Además, la interacción directa dependiente del ligando de EphB2 y NMDAR también puede llegar a influir en el estado de fosforilación o la composición de las subunidades de NMDA-R y de esta manera, modular la plasticidad sináptica. En neuronas cultivadas se observó que **la interrupción de la interacción entre NMDA-R y EphB2 conduce a un desplazamiento sináptico y a la internalización de NMDA-R, antagonizada de forma eficiente mediante la estimulación de EphB2** (15,21). En el estudio in vivo en ratones, se comprobó como aquellos que recibían anticuerpos de pacientes con encefalitis anti-NMDA al ser tratados con Efrina-B2 redujeron parcialmente el deterioro inducido por los anticuerpos y la disminución de la transmisión glutamatérgica en el hipocampo (20,21).

Los déficits mediados por anticuerpos en los que se ve afectada desde la memoria hasta la plasticidad sináptica, podrían ser prevenidos por efrin-B2, generando una nueva

estrategia de tratamiento con péptidos o agonistas de EphB2 (10,20,21). Este tipo de fármacos, en la encefalitis anti-NMDA podrían suponer un control rápido y favorable de los síntomas más graves de la enfermedad al estabilizar la función del receptor de NMDA en la sinapsis (21).

4 CONCLUSIONES

La Encefalitis Autoinmune es una enfermedad neurológica con una importante base inmunológica, independientemente de su origen, cuya sintomatología aparece por la interacción de los autoanticuerpos, producidos por el propio paciente, al interactuar con el receptor de NMDA. El diagnóstico de esta enfermedad es complicado por dos principales razones. La primera es la diversidad de síntomas presentada por los pacientes y porque gran parte de los síntomas se corresponden con enfermedades mentales tal como la Esquizofrenia, la Psicosis o incluso con la Epilepsia. A pesar de su difícil reconocimiento, presenta, en la mayoría de los casos, un desenlace favorable.

Un punto importante es la ausencia de un biomarcador o prueba específica para poder afirmar con rotundidad la presencia de la enfermedad en un paciente, basándose en la actualidad, en el diagnóstico diferencial y la búsqueda de anticuerpos en LCR o suero. Aun así, una de las pruebas electroencefálicas actuales, el patrón *Delta-Brush Extreme*, ha mostrado ser una posible candidata para la confirmación de la enfermedad.

Hoy en día se desconoce por completo el mecanismo etiopatogénico de la enfermedad y las teorías respecto a ello son demasiado simplistas para lo que los expertos consideran que es la realidad. Aun así, un importante avance es el uso de los anticuerpos de los pacientes en modelos de experimentación para la investigación de otras enfermedades como la Esquizofrenia y la posible relación que podría existir entre el sistema inmune con otras enfermedades neurológicas, tal como el virus de Epstein-Barr y la Esclerosis Lateral Amiotrófica.

En conclusión, la Encefalitis Autoinmune es un área de investigación en auge por las cuestiones sin respuesta en cuanto a su patogenia, a la forma de abordar su investigación, al diagnóstico y al tratamiento, como es el uso de agonistas EphB2-R. Pero también revela una importante cuestión y muestra un nuevo punto de vista en las investigaciones actuales al revelar la estrecha relación existente entre el sistema inmune y enfermedades neurológicas, en este caso, provocadas por la interrupción de los anticuerpos en el propio

Sistema Nervioso Central. Finalmente, este tipo de enfermedades no pueden ser abordadas solo desde el punto de vista psiquiátrico, sino que requieren de una colaboración y comunicación estrecha entre diversas áreas médicas, incluso una labor propia de continua formación y estudio.

5 BIBLIOGRAFÍA

1. Graus F, J. Titulaer M, Balu R, Benseler S, G. Bien C, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016;15:391-404.
2. Dalmau J, Tüzün E, Wu H yan, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Annals of Neurology.* 2007;61(1):25-36.
3. Yue-Quiao H, Huangui X. Anti-NMDA receptor encephalitis: a review of mechanistic studies. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2021;13(1):1-11.
4. J. Titulaer M, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Lizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2013;12(2):157-65.
5. Venkatesan A, Adatia K. Anti-NMDA-receptor Encephalitis: from bench to clinic. *ACS Chem Neurosci* [Internet]. 2017;8(12):2586-95. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acschemneuro.7b00319>
6. Mann A, Mata Machado N, Ni Liu, Mazin AH, Silver K, Afzal KI. A multidisciplinary approach to the treatment of anti-NMDA-receptor antibody encephalitis: a case and review of the literature. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences.* 2012;24:247-54.
7. Dalmau J, Lancaster E, Martínez-Hernandez E, R. Rosenfeld M, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol.* 2011;10(1):63-74.
8. Cheng-Yang W, Jiann-Der W, Chien-Chin C. The association of ovarian teratoma and Anti-N-Methyl-D-Aspartate receptor encephalitis: an updated integrative review. *Int- J Mol Sci* [Internet]. 2021;22(20). Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/20/10911>
9. Valencia Sanchez C, Theel E, Binnicker M, Toledano M, McKeon A. Autoimmune Encephalitis after SARS-CoV-2 infection: case frequency, findings and outcomes. *Neurology* [Internet]. 2021;97(23):e2262-8. Disponible en: <https://n.neurology.org/content/97/23/e2262>
10. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med.* 2018;378(9):840-51.
11. Alexopoulos H, Dalakas MC. The immunobiology of autoimmune encephalitides. *Journal of Autoimmunity.* 2019;104:1-11.
12. Chefdeville A, Treilleux I, Mayeur ME, Couillault C, Picard G, Bost C, et al. Immunopathological characterization of ovarian teratomas associated with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Chefdeville et al Acta Neuropathologica Communications* [Internet]. 2019;7:38. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6410529/>
13. Flores-Soto ME, Chaparro-Huerta V, Escoto-Delgadillo M, Vazquez-Valls E, González-Castañeda RE, Beas-Zarate C. Structure and function of NMDA-type glutamate receptor subunits. *Neurología.* 2012;27(5):301-10.
14. Masdeu JC, Dalmau J, Berman KF. NMDA Receptor Internalization by Autoantibodies: a reversible mechanism underlying psychosis? *Trends Neurosci* [Internet]. 2016;39(5):300-10. Disponible en: [https://www.cell.com/trends/neurosciences/fulltext/S0166-2236\(16\)00047-3?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0166223616000473%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/neurosciences/fulltext/S0166-2236(16)00047-3?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0166223616000473%3Fshowall%3Dtrue)

15. Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, Radosevic M, Mannara F, Leypoldt F, et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol.* 2019;18:1045-57.
16. Wagnon I, Hélie P, Bardou I, Regnauld C, Lesec L, Leprince J, et al. Autoimmune encephalitis mediated by B-cell response against N-methyl-D-aspartate receptor. *Brain.* 2020;143(10):2957-72.
17. Almeida Dutra L, Abrantes F, Fieni Toso F, Pedroso JL, Graziani Povoas Barsottini O, Hoftberger R. Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* [Internet]. 2017;76 (1):41-9. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/anp/a/mqLMtVDZLLF566CwstHwyhy/?lang=en>
18. Gasp M, Ariño H, Dalmau J. Encefalitis autoinmune. *Rev Neurol.* 2018;66(Supl.2):S1-6.
19. Malviya M, Barman S, Golombek KS, Planagumà J, Mannara F, Strutz-Seebohm N, et al. NMDAR encephalitis: passive transfer from man to mouse by a recombinant antibody. *Ann Clin Transl Neurol.* 2017;4 (11):768-83.
20. Gardoni F, Stanic J, Scheggia D, Benussi A, Barroni B, Di Luca M. NMDA and AMPA Receptor Autoantibodies in Brain Disorders: From Molecular Mechanisms to Clinical Features. *Cells* [Internet]. 2021;10(1):77. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7824909/>
21. Planagumà J, Haselmann H, Mannara F, Petit-Pedrol M, Grünwald B, Aguilar E, et al. Ephrin-B2 prevents N-methyl-D-aspartate receptor antibody effects on memory and neuroplasticity. *ANN Neurol.* 2016;80:388-400.
22. Kayser MS, Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis, autoimmunity, and psychosis. *Schizophr Res.* 2016;176(1):36-40.
23. Gresa-Arribas N, J. Titulaer M, Torrents A, Aguilar E, McCracken L, Leypoldt F, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2014;13:167-77.
24. Mann A, Grebenciucova E, Lulas RV. Anti-N-methyl-d-aspartate-receptor encephalitis: diagnosis, optimal management, and challenges. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2014;10:517-25. Disponible en: <https://www.dovepress.com/anti-n-methyl-d-aspartate-receptor-encephalitis-diagnosis-optimal-management-peer-reviewed-fulltext-article-TCRM>
25. Nathoo N, Anderson D, Jirsch J. Extreme Delta Brush in Anti-NMDAR Encephalitis correlates with poor functional outcome and death. *Front Neurol* [Internet]. 2021; Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2021.686521/full>
26. Rituximab [Internet]. Bot Plus. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx?accion=FICHA&pagina=DES&clascodigo=02-4832&epigrafe=1>
27. Ciclofosfamida [Internet]. Bot Plus. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx?accion=FICHA&verDescripcion.x=1&epigrafe=0&clascodigo=02-622>
28. Debopam S, Forshing L. Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *StatPearls* [Internet]. 2021;1-36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31869136/>
29. Tocilizumab [Internet]. Bot Plus. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx?accion=FICHA&verDescripcion.x=1&epigrafe=0&clascodigo=02-2223>

30. Bortezomib [Internet]. Bot Plus. Disponible en:
<https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx?accion=FICHA&verDescripcion.x=1&epigrafe=0&clascodigo=02-1038>

31. Metotrexato [Internet]. Bot Plus. Disponible en:
<https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx?accion=FICHA&verDescripcion.x=1&epigrafe=0&clascodigo=02-1038>

32. Alemtuzumab [Internet]. Bot Plus. Disponible en:
<https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx?accion=FICHA&verDescripcion.x=1&epigrafe=0&clascodigo=02-112>