

7. Roudaut R, Lafitte S, Roudaut MF, Courtault C, Perron JM, Jaïs C, et al. Fibrinolysis of mechanical valve thrombosis, a single center study of 127 cases. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41: 653–8.
8. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: An autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clinic Proc.* 1984;59: 17–20.
9. Bier A, Jones J, Lazar E, Factor S, Keefe D. Endocarditis of a tricuspid prosthesis causing valvular stenosis and shunting through a patent foramen ovale. *Chest.* 1986;90: 293–5.
10. Florent JM, Macq J, Jaumin P, Piette F, Kremer R. Opening of a foramen ovale caused by obstruction of a tricuspid valve disc prosthesis. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1977;70:291–4 [Article in French].

M. Redondo-Orts^{a,*}, L. Navarro-Guillamón^a, M. García-Delgado^a, J.L. Serrano-Martínez^b, I. Navarrete-Sánchez^a y M. Esteban-Molina^c

^a Servicio de Cuidados Críticos, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

^c Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maria.redondo.orts@gmail.com (M. Redondo-Orts).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2015.03.009>

Encefalitis por anticuerpos anti-NMDA secundaria a una infección por virus herpes simple



Anti-NMDA antibody encephalitis secondary to herpes simplex virus infection

Sr. Director:

Recientemente se ha descrito una encefalitis autoinmune por anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato (NMDAR) secundaria a una infección herpética^{1,2}. Este cuadro, que puede aparecer semanas después de la primoinfección herpética, y afecta a menudo a niños en forma de coreoatetosis y discinesia³, también puede aparecer en adultos con predominio de síntomas cognitivos y psiquiátricos, sin embargo, en adultos su asociación con infección herpética no está bien estudiada⁴. Presentamos un caso con estas características de aparición en una mujer adulta tras una encefalitis por virus herpes simple (VHS).

Mujer de 69 años, fumadora sin otros antecedentes que ingresa en el servicio de neurología por un cuadro de instauración subaguda de fiebre, asociado a trastorno de la memoria y del lenguaje. En la exploración neurológica destacaba la presencia de desorientación temporo-espacial, lenguaje escasamente fluido, sin obedecer órdenes, con repetición y nominación afectadas y sin signos meníngeos. El estudio analítico (hemograma, coagulación y bioquímica), así como la TAC craneal realizada fueron normales. Se realizó estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) que drenaba a presión normal, tenía aspecto cristalino y en el análisis del mismo 32 cel/ μ l de predominio mononuclear, 0,22 g/l de proteínas y glucosa normal. Ante la sospecha de encefalitis herpética se inició tratamiento con aciclovir a dosis de 10 mg/kg/8 h; la etiología del proceso se confirmó mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) por la presencia de virus herpes simple tipo 1 (VHS1) en el LCR. En las siguientes 24 h se realizó resonancia magnética cerebral (RNMC), que mostró una extensa lesión temporal con realce tras gadolinio (fig. 1). Inició crisis focales complejas

consistentes en movimientos mioclónicos hemifaciales con buena respuesta inicial al tratamiento con levetiracetam a dosis de 1.500 mg/12 h, sin embargo, tras la respuesta inicial se vuelven refractarias precisando ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) donde se asoció al tratamiento ácido valproico, con lo que se controlaron las crisis. Durante este ingreso precisó intubación y conexión a ventilación mecánica, se mantuvo estable, y al tercer día estaba

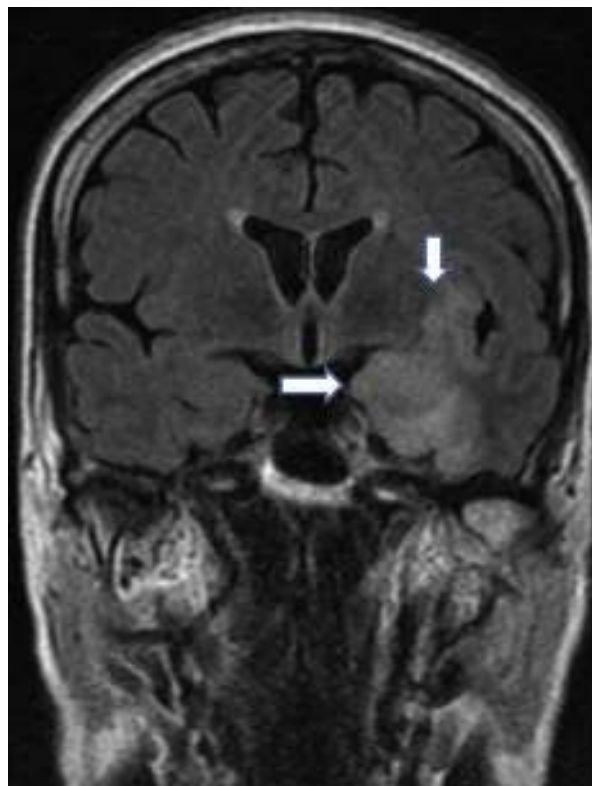


Figura 1 Área de hiperintensidad de señal subcortical en lóbulo temporal izquierdo que incluye a la ínsula y es más marcado a nivel de hipocampo, con moderado efecto masa por edema y realce tras administración de gadolinio.

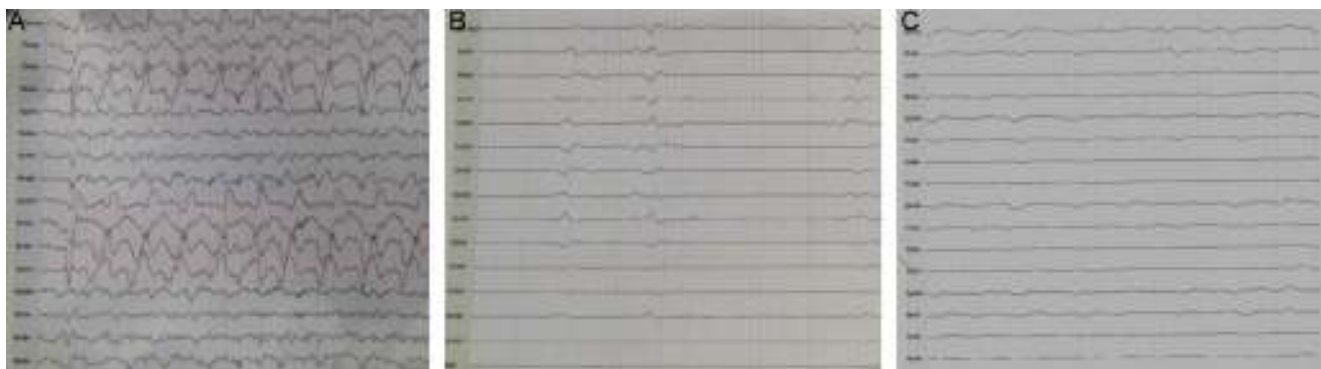


Figura 2 A) Registro de control consistente con estatus epiléptico parcial complejo. B) Patrón paroxismo-supresión, en relación con coma barbitúrico persistiendo anomalías epileptiformes. C) Afectación cerebral difusa en grado acusado, sin anomalías epileptiformes añadidas.

consciente, obedecía órdenes sencillas y no tenía crisis por lo que pasó a la planta de neurología.

Allí, la evolución fue tórpida con deterioro neurológico progresivo consistente en agitación e insomnio. En esta fase se realizaron electroencefalogramas (EEG) seriados apareciendo en el último actividad compatible con estatus epiléptico no convulsivo (fig. 2A), la paciente reingresa en la UCI. En este momento el tratamiento antiepiléptico incluía levetiracetam, ácido valproico, fenitoína y lacosamida, por lo que debido al mal control del estatus se procedió a intubarla y conectarla a ventilación mecánica, sedándola con midazolam y propofol. A pesar de la sedación, persistían las mioclonías orofaciales, y en el EEG la situación de estatus, por lo que se decidió inducir coma barbitúrico con tiopental a dosis de 5 mg/kg/h. Se realizó nuevo EEG en el que se objetivó patrón brote-supresión en relación con el coma, pero persistiendo anomalías epileptiformes (fig. 2B). Tras 21 días de tratamiento con aciclovir se confirmó la negatividad para VHS1 en LCR y se suspendió el coma barbitúrico persistiendo la situación de estatus epiléptico. Ante la sospecha de proceso autoinmune se solicitaron anticuerpos anti-NMDAR en LCR y sangre, cuyo estudio resultó positivo en ambos, iniciándose tratamiento con plasmaféresis. Tras la cuarta sesión de plasmaféresis se repitió el EEG que mostró una afectación cerebral difusa, sin anomalías epileptiformes (fig. 2C). Una vez completadas las sesiones de plasmaféresis reapareció de nuevo el estatus epiléptico, y se continuó con tratamiento inmunomodulador con inmunoglobulinas (IGIV) durante 5 días a dosis de 2,5 g/kg hasta la desaparición de las crisis. Fue dada de alta de la UCI a los 30 días del ingreso. En la planta de neurología se continuó tratamiento con rituximab al aparecer de nuevo distonías orofaciales que desaparecieron al completar el mismo. El resultado del análisis de los marcadores tumorales fue negativo. En el momento actual, conoce a la familia, deambula y presenta alteración del lenguaje sin repetir ni nominar; obedece órdenes sencillas.

Los receptores NMDA son canales iónicos dependientes del ligando en importantes procesos de transmisión sináptica que tienen 2 subunidades: NR1 (al cual se une la glicina) y NR2 (al cual se liga el glutamato). La activación exagerada de estos receptores se ha postulado como un factor

importante en el desarrollo de enfermedades neurológicas como la epilepsia⁵.

La «encefalitis asociada a anticuerpos contra los receptores NMDA» fue descrita en el año 2007⁶ como casos de aparición en mujeres jóvenes con teratomas ováricos, que inicialmente desarrollaron un cuadro de psicosis o pérdida de memoria, seguido de un cuadro neurológico grave. La resección del tumor y la terapia inmunológica fueron reportados como tratamientos efectivos en la mayoría de los casos, por lo que se postuló un origen inmune. Investigaciones posteriores demostraron que los anticuerpos patogénicos eran generados contra la subunidad NR1 del receptor NMDA⁶.

Algunos estudios recientes realizados en UCI, han demostrado que hasta en el 20% de los pacientes ingresados por encefalitis se identificaron anticuerpos anti-NMDAR⁷, y recomiendan su estudio sistemático en aquellos casos de encefalitis con síntomas psiquiátricos o discinesias orofaciales⁸. El diagnóstico definitivo debe realizarse con la determinación en LCR mediante técnica de inmunohistoquímica de los anticuerpos anti-NMDAR, por tener una mayor sensibilidad que su estudio en suero⁹. El tratamiento según las series consultadas debe ser escalonado, iniciándose con corticoides a dosis altas con tratamiento IGIV con o sin plasmaféresis, y en casos refractarios inmunomodulador con rituximab o ciclofosfamida¹⁰.

Recientemente se ha descrito el desarrollo de una encefalitis autoinmune por anticuerpos anti-NMDAR inducida tras una encefalitis herpética^{1,2} en niños, en los que aparecían movimientos coreoatetósicos tras varias semanas de mejoría del cuadro inicial. Estos autores concluyen que esta asociación podría ser más frecuente de lo habitual, y de alguna manera la infección neurológica por VHS sería el desencadenante para la formación de anticuerpos anti-NMDAR.

En el adulto esta asociación no está aclarada, pero debe sospecharse siempre que la evolución no sea favorable tras un periodo de mejoría inicial aunque, como ocurre en este caso puede haber ocasiones en las que esta mejoría inicial no se produzca. La existencia de un tratamiento específico hace imprescindible su correcto diagnóstico. En nuestro conocimiento este caso describe por primera vez un curso clínico monofásico con esta secuencia en un adulto.

Bibliografía

1. Desena A, Graves D, Warnack W, Greenberg BM. Herpes simplex encephalitis as a potential cause of anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis: report of 2 cases. *JAMA Neurol.* 2014;71:344–6.
2. Wickström R, Fowler A, Cooray G, Karlsson-Parra A, Grillner P. Viral triggering of anti-NMDA receptor encephalitis in a child. An important cause for disease relapse. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014;18:543–6.
3. Prüss H, Finke C, Höltje M, Hofmann J, Klingbeil C, Probst C, et al. N-Methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis. *Ann Neurol.* 2012;72:902–11.
4. Höftberger R, Armangue T, Leypoldt F, Graus F, Dalmau J. Clinical Neuropathology practice guide 4-2013: Post-herpes simplex encephalitis: N-methyl-D-aspartate receptor antibodies are part of the problem. *Clin Neuropathol.* 2013;32:251–4.
5. Waxman EA, Lynch DR. N-methyl-D-aspartate receptor subtypes: Multiple roles in excitotoxicity and neurological disease. *Neuroscientist.* 2005;11:37–49.
6. Dalmau J, Lancaster E, Martínez-Hernández E, Rosenfeld MR, Balce-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigation in patients with ant-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol.* 2011;10:63–74.
7. Davies G, Irani SR, Coltart C, Ingle G, Amin Y, Taylor C, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies: A potentially treatable cause of encephalitis in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2010;38:679–82.
8. Pruss H, Dalmau J, Harms L, Höltje M, Ahnert-Hilger G, Borowski K, et al. Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin. *Neurology.* 2010;75:1735–9.
9. Repertorio de Pruebas Diagnósticas. Área de recursos diagnósticos de la Sociedad Española de Neurología. Noviembre de 2011.
10. Rincón López H, Rodríguez Vega D, Pietropaolo D, Mejías A. Encefalitis por anticuerpos anti-NMDA en pediatría: una entidad potencialmente tratable. *An Pediatr.* 2015;82:e252–4.

M. Casares-Vivas^{a,*}, J.C. Portilla-Cuenca^b,
I. Gallego-Teixeira^a, A. Calderón-Pecellín^c,
E. Gallego-Curto^a e I. Casado-Naranjo^b

^a *Servicio de Medicina Intensiva, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España*

^b *Servicio de Neurología, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España*

^c *Servicio de Medicina Interna, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mcasaresvivas@hotmail.com
(M. Casares-Vivas).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2015.06.004>