

Encefalitis autoinmune por anticuerpos contra el receptor GABA_A. Caso clínico

PABLO GONZÁLEZ R., LORENA HUDSON A.,
ESTEBAN BASÁEZ M., MARCELO MIRANDA C.

Autoimmune encephalitis induced by antibodies against GABA_A receptor

Among autoimmune encephalitis, a prevalent group are those associated with antibodies against the N-Methyl-D-aspartate receptor, which present with behavior abnormalities, psychosis, seizures and abnormal movements. A new variant, mediated by antibodies against the GABA_A receptor, was recently described. We report a 66-years-old female with this form of encephalitis whose main manifestation was the presence of severe seizures leading to status epilepticus. The patient had a good response to immunomodulatory therapy with intravenous methylprednisolone, azathioprine and anticonvulsants. The laboratory tests initially detected anti-thyroid peroxidase antibodies which lead to the misdiagnosis of Hashimoto Encephalitis, which was ruled out after the detection of antibodies against GABA_A receptor. No malignancy was detected.

(Rev Med Chile 2016; 144: 1491-1493)

Key words: Autoimmune Diseases; Encephalitis; Receptors, GABA.

La encefalitis continúa siendo una causa importante de morbimortalidad¹. El interés por el estudio de las encefalitis autoinmunes ha ido en incremento en las últimas décadas con importantes investigaciones en su etiopatogenia y manejo. Se plantea en la actualidad que su prevalencia llega a sobrepasar a la etiología viral¹. Clínicamente presentan un desafío diagnóstico por el amplio espectro de síntomas que manifiestan, incluyendo convulsiones, trastornos cognitivos, alteraciones conductuales y trastornos del movimiento¹⁻⁴. Los estudios imagenológicos con Resonancia Magnética Cerebral (RM) muestran alteraciones principalmente en la región mesial del lóbulo temporal. La presencia de anticuerpos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y la respuesta a terapia inmunosupresora permiten descartar otras etiologías como las infecciones virales. Varios autoanticuerpos se han asociado con las encefalitis autoinmunes. Algunos de estos anticuerpos están dirigidos contra antígenos intracelulares tales como neuronales Hu, Ma-2, y CRMP-5 y otros contra antígenos de la membrana celular neuronal siendo el más frecuente el contra el receptor de NMDA (N-metil-d-aspartato)¹⁻⁶.

En este artículo, presentamos el caso clínico de una paciente con encefalitis y *status epilepticus* relacionado a anticuerpos contra el receptor GABA_A, el que ha sido recientemente identificado y caracterizado^{2,3}. Si bien esta entidad se ha diagnosticado en sólo 2 pacientes en Latinoamérica (1 en Brasil, y 1 en Perú, Dr. Dalmau comunicación personal), ésta constituye la primera comunicación formal en nuestro medio y en Latinoamérica que involucra específicamente este tipo de receptor.

Caso clínico

Paciente mujer de 66 años, diabética tipo 2 e hipertensa en control regular que ingresa por cuadro de 3 semanas de evolución de inicio con alteración conductual, irritabilidad, insomnio, alucinaciones visuales y confusión temporo-espacial. A ésto se asoció un síndrome convulsivo de inicio focal secundariamente generalizado llegando a un estatus epiléptico. La paciente requirió ingreso a la Unidad de Tratamiento Intensivo (UTI) y uso de levetiracetam 3 g iv, sedación con midazolam iv y ventilación mecánica para control de crisis que fue

Departamento Neurología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

Recibido el 29 de febrero de 2016, aceptado el 24 de agosto de 2016.

Correspondencia a:
Dr. Marcelo Miranda
Lo Fontecilla 441. Las Condes.
Santiago, Chile.
marcelomirandac@gmail.com

sólo parcial. El electroencefalograma (EEG) mostró actividad epiléptica: "muy frecuentes descargas periódicas lateralizadas, de predominio anterior izquierdo e intermitente presencia bihemisférica, en torno a 0,5-1,5 Hz y ocasional actividad rápida y delta rítmica sobreimpuesta". El LCR no mostró aumento del recuento de células con 0 blancos, la RM en la secuencia FLAIR mostró extenso compromiso de sustancia blanca frontal y temporal bilateral (Figura 1). El estudio viral fue negativo para herpes y otros virus en LCR; del estudio inmunológico destacó la elevación de anticuerpos anti TPMO (364,5 rango normal < 100), las pruebas tiroideas mostraron una TSH de 2,27 uU/mL (normal) y T4 libre de 2,07 ug/dl (elevada): ante este hallazgo se planteó una encefalitis de Hashimoto y se trató con metilprednisolona 500 mg iv por 5 días con regresión progresiva de crisis epilépticas. Se solicitó además estudio de anticuerpos anti-NMDA y similares los que resultaron positivos en título alto para anticuerpos contra el receptor GABA_A, en el líquido cefalorraquídeo. El examen fue realizado en el laboratorio del Dr. Joseph Dalmau con técnicas *in vivo* en células

determinadas para expresar subunidades del receptor GABA_A³. Se inició azatioprina 1 mg/kg día asociada a prednisona con clara mejoría en las 4 semanas subsiguientes de iniciada la terapia con ausencia de crisis, y logro de autovalencia al cabo de 4 meses posterior al alta. El estudio de neoplasia oculta con *scanner* de tórax, abdomen y pelvis fue negativo.

Discusión

El estudio de crisis convulsivas y *status epilepticus* en pacientes con sospecha de encefalitis, nos hace plantear un compromiso de los receptores sinápticos inhibitorios o excitatorios o asociados a proteínas de la superficie neuronal. Entre estos se incluyen receptores de NMDA, AMPA, GABA_B, LGI1, Caspr2 y mGluR5⁵. En las manifestaciones clínicas de curso subagudo destacan las manifestaciones psiquiátricas como psicosis, movimientos anormales, alteraciones cognitivas y crisis convulsivas³. La presencia de estos anticuerpos plantea la necesidad de estudio de neoplasias malignas (como teratoma ovárico o carcinoma pulmonar de células pequeñas)^{4,5}. El manejo con terapia inmunosupresora tendría adecuada respuesta en la evolución clínica. El estudio de estos pacientes con RM, EEG y estudio de LCR, en nuestro medio, muchas veces es insuficiente para detectar anticuerpos de superficie celular, además de que estudios *in vitro* sugieren la afectación de nuevos receptores, aún no bien identificados².

Presentamos el caso clínico de un paciente con anticuerpos contra el receptor GABA_A (GABA_AR), recientemente identificados y caracterizados como causa de encefalitis autoinmune^{2,3}. El GABA_AR forma parte de un complejo de canal iónico regulado por ligando que modula la mayoría de las inhibiciones rápidas de la transmisión sináptica en el cerebro, recientemente reconocida con target de autoinmunidad^{3,6}. Tiene un rol fundamental en la regulación de la excitabilidad neuronal y es blanco de fármacos antiepilépticos y ansiolíticos, incluyendo benzodiazepinas y barbitúricos. Al ser atacados estos receptores se afecta su acción inhibitoria, provocando un desbalance en los mecanismos excitatorios e inhibitorios neuronales, explicando así, la presencia de epilepsias refractarias y *status epilepticus*. Clínicamente descrita por Mar Petit-Pedrol y cols en 2014, como un nuevo síndrome autoinmune, se logró su caracterización

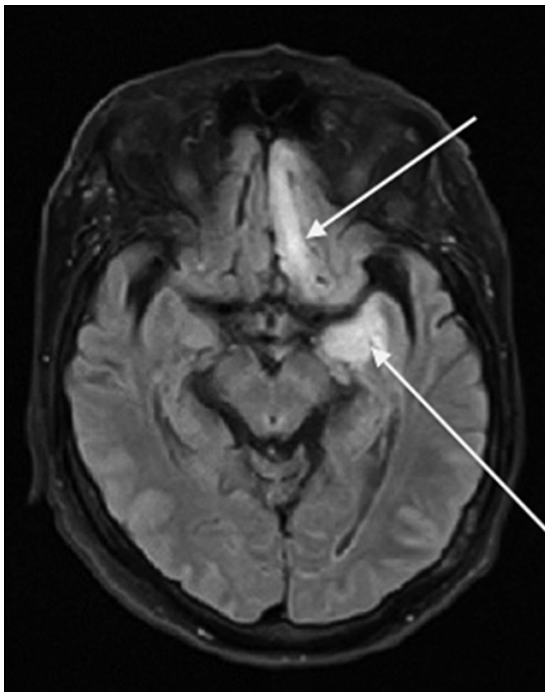


Figura 1. Resonancia magnética cerebral, corte axial en secuencia FLAIR que mostró extenso compromiso de sustancia blanca frontal y temporal más evidente a izquierda (flechas).

en estudios retrospectivos de pacientes afectados por encefalitis. Este hallazgo es importante por tratarse de una patología potencialmente tratable². En estudios de RM se evidencia un compromiso multifocal y ocasionalmente extenso, a diferencia de otras encefalitis autoinmunes, que afectan sólo la región temporal mesial o presentan imágenes normales. En títulos altos de anticuerpos en el LCR se observan pacientes con crisis convulsivas o *status epilepticus* refractarios que requieren de manejo agresivo como sedación profunda como sucedió en nuestro caso. En títulos bajos se describen un amplio espectro de crisis convulsivas epilépticas, síndrome hombre rígido y síndrome de opsoclonus-mioclonus^{1,3}. La presencia de este anticuerpo no tendría relación con grupos etarios específicos ni clara asociación a cáncer (algunos se asociaron a timoma). La presencia de otros anticuerpos de menor relevancia como anti-ti-roperoxidasa (anti-TPO) o anti-GAD65 inducen ocasionalmente a un error diagnóstico como en nuestro caso que se asumió inicialmente como Encefalitis de Hashimoto. La presencia de estos anticuerpos podría considerarse como un epifenómeno de un trastorno autoinmune mayor^{1,5}.

El tratamiento de las encefalitis autoinmunes incluye el uso de terapia inmunosupresora de primera línea (corticoides, inmunoglobulinas intravenosas, plasmáferesis), de segunda línea (rituximab y ciclofosfamida) y extirpación del tumor subyacente. Cincuenta y tres por ciento de los pacientes responden al mes con la terapia de primera línea. A un seguimiento a 24 meses, 81% logran un buen pronóstico de recuperación.

En la serie de pacientes de Petit Pedrol y cols³, con encefalitis por anticuerpos GABA_A, 12 de 15 pacientes logran una recuperación parcial (9 pacientes) o total (3 pacientes), con respuestas favorables al cabo de varios meses (más de 4 meses) de iniciada la terapia. En este sentido, nuestra paciente experimentó una respuesta más precoz que lo descrito en esta serie inicial de pacientes.

A nivel latinoamericano son escasas las publicaciones de series de pacientes afectados por encefalitis debida al compromiso de estos receptores, y sólo existe una de pacientes afectados por encefalitis contra receptores NMDA. Destaca la publicación de una serie de 11 niños en Argentina por Pérez y cols., en que 10 de 11 de los casos presentaron movimientos anormales y 4 un *status epilepticus*⁷; 5 niños se recuperaron sin secuelas con la terapia inmunosupresora.

Si bien es difícil hacer diagnóstico diferencial en base a las manifestaciones clínicas entre compromiso de receptores NMDA vs GABA_A, la presencia de movimientos anormales puede orientar más a la presencia de autoinmunidad contra el primer receptor y la de epilepsia refractaria puede sugerir más un compromiso de GABA_A. En nuestro medio la dificultad de acceder al estudio etiológico del fenómeno inmunitario de base puede explicar que aún se diagnostiquen muy pocos pacientes. Esta entidad debe plantearse en el estudio de un paciente con *status epilepticus* asociado a encefalitis sin una etiología clara y alteraciones en RM y/o LCR sospechosas de autoinmunidad.

Agradecimientos: Al Dr. Joseph Dalmau, del Centro de Investigación Biomédica CELLEX, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, por la realización del estudio de los anticuerpos anti GABA.

Referencias

1. Armangue T, Leypoldt F, Dalmau J. Autoimmune encephalitis as differential diagnosis of infectious encephalitis. *Curr Opin Neurol* 2014; 27: 361-8.
2. Ohkawa T, Satake S, Yokoi N, Miyazaki Y, Ohshita T, Sobue G, et al. Identification and characterisation of GABA_A Receptor autoantibodies in autoimmune encephalitis. *J Neurosci* 2014; 34 (24): 8151-3.
3. Petit-Pedrol M, Armangue T, Peng X, Celluci T, Davis R, McCracken L, et al. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABA_A receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2014; 13: 276-86.
4. Martínez D, Guerrero R, Grandjean M, Cartier L. Encefalitis autoinmune reversible y anticuerpos anti-receptores de N-metil-D-aspartato. *Rev Med Chile* 2012; 140: 1170-3.
5. Dubey D, Sawhney A, Greenberg B, Lowden A, Warnack W, Khemani P, et al. The spectrum of autoimmune encephalopathies. *J Neuroimmunol* 2015; 287: 93-7.
6. Dubey D, Samudra N, Gupta P, Agostini M, Ding K, Van Ness P, et al. Retrospective case series of the clinical features, management and outcomes of patients with autoimmune epilepsy. *Seizure* 2015; 29: 143-7.
7. Péres E, Ruggieri V, Monges S, Loos M, Caraballo R, Rugilo C, et al. Encefalitis mediada por anticuerpos contra el receptor ionotrópico de Glutamato activado por N-metil-d-aspartato: análisis de once casos pediátricos en Argentina. *Medicina* 2013; 73 (Supl. I): 1-9.