ENCEFALITIS AUTOINMUNE Y SU RELACIÓN CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

[1] Andrea Garcia, [1] Jennifer González
[1]Universidad de Especialidades Espíritu Santo

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO
Historia del artículo
Recibido: 7/ago/2019
Aceptado: 15/ago/2019

On-line:

Palabras clave: Encefalitis autoinmune, Receptor N-Metil-D-aspartato, Lupus Eritematoso Sistémico.

RESUMEN

Las encefalitis autoinmunes son un grupo de enfermedades inflamatorias producidas por una respuesta inmunológica contra determinadas proteínas de la superficie neuronal. Clínicamente pueden afectar cualquier función neurológica, desde funciones mentales, hasta funciones de procesamiento y producción de lenguaje, movimiento, memoria, e incluso provocar crisis epilépticas y disfunción autonómica. Hasta el momento se han demostrado varios tipos de encefalitis autoinmune, cada una con sus propias características fisiopatológicas. La encefalitis asociada a anticuerpos anti N-Metil-D-aspartato (NMDA) es una de las más comunes y mejor estudiadas. El receptor NMDA presenta 4 subunidades 2 GluN1 y 2 GluN2; una de estas interviene en la patogénesis del lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico a través de una reacción cruzada entre los anticuerpos anti DNA de doble cadena y el receptor NMDA. Se han reportado casos aislados de pacientes con fotosensibilidad que precede a manifestaciones neuropsiquiátricas, o presentación conjunta con linfopenia, injuria renal con sedimento activo y proteinuria, sin encontrarse un patrón clínico específico.

ARTICLE INFORMATION
Article history:
Received: 7/aug/2019
Accepted: 15/aug/2019

On-line:

Keywords: Autoimmune Encephalitis, N-Methyl-D-Aspartate Receptor, Systemic Lupus Erythematosus.

ABSTRACT

Autoimmune encephalitis is a group of inflammatory diseases produced by an immune response against certain proteins of the neuronal surface. Clinically they can affect any neurological function, from mental functions, to functions of processing and production of language, movement, memory, and even cause epileptic crises and autonomic dysfunctions. So far, several types of autoimmune encephalitis have been demonstrated, each with its own physiopathological characteristics. Encephalitis associated with anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) antibodies is one of the most common and best studied. The NMDA receptor has 4 subunits 2 GluN1 and 2 GluN2, one of those involved in the pathogenesis of systemic neuropsychiatric lupus erythematosus through a cross-reaction between antibodies against double-stranded DNA and the NMDAR receptor. Isolated cases of patients with photosensitivity that precede neuropsychiatric manifestations, or joint presentation with lymphopenia, kidney injury with active sediment and proteinuria have been reported, without finding a specific clinical pattern.

INTRODUCCIÓN

La encefalitis autoinmune constituye un grupo de enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central que se asocia a autoanticuerpos específicos dirigidos contra antígenos de superficie, la mejor estudiada es la anti-receptor N-metil-D-aspartato (NMDAR)[1].

La incidencia anual de la encefalitis autoinmune es de aproximadamente de 5 a 8 casos en 100,000 habitantes y en 40 a 50% de los casos la causa no ha podido establecerse. Se presenta predominantemente en jóvenes de sexo femenino[2].

En esta revisión, además de caracterizar la encefalitis autoinmune, se presentan los mecanismos patogénicos de los receptores NMDAR y su relación con el lupus neuropsiquiátrico.

La definición de encefalitis autoinmune únicamente como un síndrome paraneoplásico con anticuerpos que se dirigen a proteínas intracelulares con activación de células T CD8, cambió luego de que se detallara un nuevo grupo de anticuerpos que actúan contra receptores neuronales de superficie celular o proteínas sinápticas, provocando daño en estructura y función neuronal reversible[2, 3].

La presentación clínica habitual se caracteriza por una fase prodómica que incluye fiebre de bajo grado, cefalea y malestar general, seguida de cambios en el comportamiento, psicosis, convulsiones, deficiencias cognitivas y de memoria, movimientos anormales, disautonomía y disminución del nivel de conciencia, pudiendo llegar al coma; las crisis epilépticas, pueden presentarse en las fases iniciales de la enfermedad. La interacción de los diferentes autoanticuerpos con sus receptores presenta caracte-

rísticas clínicas específicas, tal es el caso de las encefalitis por anticuerpos anti NMDA que presentan síntomas psiquiátricos (80% de los pacientes), distonía y catatonía[1, 2, 4].

Durante la valoración inicial de los pacientes, debemos aplicar los criterios clínicos para posible encefalitis autoinmune, que incluyen:

1. Inicio subagudo (< 3 meses de evolución): déficit en la memoria de trabajo, alteración del estado mental o síntomas psiquiátricos.

2. Al menos uno de los siguientes:
   a. Nuevos hallazgos focales del SNC
   b. Crisis epilépticas no explicadas por epilepsia antigua
   c. Pleiocitosis del LCR > 4 cel/µL. d) resonancia magnética de cerebro sugerente de encefalitis (hiperintensidad en T2 o FLAIR de lóbulo temporal medial, compromiso multifocal de sustancia gris, blanca o ambas, compatible con desmielinización o inflamación)

3. Exclusión de otras causas: deben cumplirse los 3 criterios[5, 6].

El diagnóstico diferencial incluye: infecciones del sistema nervioso central, encefalopatía séptica o metabólica, toxicidad por drogas, enfermedad cerebrovascular, epilepsia, trastornos reumatológicos (lupus, sarcoidosis, síndrome de Sjögren), trastornos psiquiátricos entre otros[3, 5].

La encefalitis autoinmune mejor estudiada hasta el momento es la encefalitis anti-NMDAR, descrita por primera vez en el año 2005 en 4 mujeres que presentaron encefalitis con alteraciones de la conducta y psicosis, en quienes se identificó teratoma de ovario y 3 mejoraron con inmunoterapia, sugiriendo una entidad clínica común. En el año 2007 fueron reconocidos los anticuerpos anti-NMDAR contra el antígeno de superficie neuronal como responsables del cuadro clínico. Esta entidad clínica predomina en mujeres (4:1) y 40% de los pacientes tienen menos de 18 años de edad[1].

El NMDAR actúa como receptor ionotrópico excitatorio postsináptico de anticuerpos de inmunoglobulina IgG y participa en los mecanismos de plasticidad sináptica necesarios para el aprendizaje, la memoria y la cognición. Se conforma de 4 subunidades: 2 GluN1 y 2 GluN2; la subunidad GluN1 es obligatoria y su unión con anticuerpos produce un síndrome específico, mientras las subunidades GluN2 (A, B, C, D) actúan como diana en la patogénesis de enfermedades como el lupus eritematoso sistémico (LES) y varían de acuerdo con la función de la región cerebral y localización (sináptica o extrasináptica)[1, 4].

Los tumores y la encefalitis viral, se han descrito como los posibles desencadenantes de la encefalitis autoinmune. En el caso de los tumores, contienen tejido nervioso o expresan proteínas neuronales dirigidas por los autoanticuerpos, por lo que la expresión ectópica puede iniciar la respuesta inmune. El teratoma de ovario se ha establecido como el tumor más frecuente asociado a encefalitis anti-NMDAR, el 56% de las pacientes mayores de 18 años presentan teratomas de ovario uni o bilaterales, por lo que el cribado mediante técnicas de imagen es fundamental. Las encefalitis por herpes simple pueden inducir la producción de anticuerpos contra el NMDAR, lo cual explicaría la reaparición de síntomas neurológicos semanas después de la infección viral[1, 2].

Se ha identificado un conjunto de anticuerpos específicos de LES, los anti-DNA de doble cadena (anti-dsDNA) que reaccionan de forma cruzada con el NMDAR y se denominan anticuerpos anti-ADN/NMDA. Estudios en murinos han demostrado que los anticuerpos anti-DNA/NMDA murinos y humanos se unen a las subunidades GluN2A/B del receptor NMDA, causando exceso de entrada de calcio, sobreestimulación, disfunción neuronal y muerte celular. Este anticuerpo se encuentra en el 30 a 40% de pacientes con diagnóstico de LES que presenta anticuerpos anti-dsDNA positivo[4, 7, 8].

El lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico es una manifestación grave del LES que puede ocurrir en aproximadamente el 40% de los pacientes, cuyas manifestaciones clínicas pueden ser difusas (como psicosis y disfunción cognitiva) o focales (como convulsiones y eventos isquémicos). Se han identificado varios mecanismos patogénicos que tienen como vector común la disrupción de la barrera hematoencefálica y daño neuronal mediado por anticuerpos. Además de los anti-ADN /NMDA, los anticuerpos anti-P ribosomal, anticuerpos antifosfolípidos y citocinas están involucrados en la patogénesis de lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico. La presencia de anticuerpos anti-ADN / NMDA en el LCR, pero no en el suero, se correlacionan con lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico difuso activo[4, 7, 8].

En pacientes con encefalitis autoinmune asociada a LES se han reportado casos de fotosensibilidad que precede a manifestaciones neuropsiquiátricas, o presentación conjunta con linfopenia, compromiso renal con sedimento activo y proteinuria, sin encontrarse un patrón clínico específico que nos permita predecir dicha asociación[9, 10].

CONCLUSIÓN

A pesar de los grandes avances en la comprensión de la patogénesis de la encefalitis anti-NMDA y la interacción del anti-dsDNA con su receptor, es fundamental continuar la investigación a fin de definir dianas terapéuticas específicas y mejorar el tratamiento y pronóstico tanto en encefalitis autoinmune como en lupus neuropsiquiátrico.

Además, si bien la interacción de autoanticuerpos se encuentra bien definida, el patrón fenotípico de estos pacientes no está dilucidado, por lo que se recomienda que en todo paciente quien presente la sospecha clínica de encefalitis autoinmune indagar signos o síntomas que nos puedan llevar al diagnóstico de LES.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guaspa M , Dalmau J. Encefalitis por anticuerpos contra el receptor de NMDA. Med Clin. 2017; 10(015).
2. Dalmau , Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. New England Journal of Medicine. 2018; 378(840-851).
3. Hermetter C, Fazekas , Hochmeister S. Systematic Review: Syndromes, Early Diagnosis, and Treatment in Autoimmune Encephalitis. Frontiers in Neurology. 2018; 9(706).
4. Nalakonda G, Islam M, Chukwu VE, Soliman A, Munim R, Abukraa I. Psycho-rheumatic Integration in Systemic Lupus Erythematosus: An Insight into Antibodies Causing Neuropsychiatric Changes. Cureus. 2018; 10(8).
5. 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(391-404).
6. Collao Parra JP, Romero Urra C, Delgado Derio C. Encefalitis autoinmunes: criterios diagnósticos y pautas terapéuticas. Rev Med Chile. 2018; 146(351-361).
7. Lim M, Hacohen Y, Vincent A. Autoimmune Encephalopathies. Clinics of North America. 2015; 62(3).
8. Yang Y, Yuan C, Shen Sq, Wang Xe, Mei Qh, Jiang Wq, et al. Autoantibodies to NR2A Peptide of the Glutamate/NMDA Receptor in Patients with Seizure Disorders in Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. Mediators of Inflammation. 2017; 2017 50 (478-98).
9. Kano O, Arasaki K, Ikeda K, Aoyagi J, Shiraishi H, Motomura M, et al. Limbic encephalitis associated with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2009; 18(1316).
10. Muñoz D, Hernández DL, Giraldo N. Encefalitis límbica con fenotipo de encefalitis por anticuerpos contra receptores NMDA en paciente con diagnóstico de novo de lupus eritematoso sistémico. Reporte de caso. Revista Colombiana de Anestesiología. 2016; 45(59–65).