

Evaluación y rehabilitación de un caso de encefalitis por anticuerpos antirreceptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), perspectiva neuropsicológica.

Evaluation and rehabilitation of a case of encephalitis by anti-receptor antibodies of N-methyl-D-aspartate (NMDA): a neuropsychological perspective.

Avaliação e Reabilitação de um caso de encefalite por anticorpos antirreceptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), perspectiva neuropsicológica.

Recibido: 13 de Noviembre 2017 / Aceptado: 08 de Marzo 2018

Ignacio Dopico González

Javier Tirapu-Ustárroz

Director científico Fundación Argibide. España.

Luis Donis

José Manuel Sánchez

Servicio de Rehabilitación de la Fundación-Instituto San José.

Resumen

La encefalitis por anticuerpos antirreceptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) es una entidad clínica que afecta fundamentalmente a mujeres jóvenes, conllevando una serie de repercusiones tanto agudas como crónicas, principalmente a nivel neurológico. Las descripciones de las implicaciones neurocognitivas son escasas, así como las contribuciones desde el área de neuropsicología, tanto en la evaluación como en la intervención. Este es el propósito del presente artículo. **Caso clínico.** Exponemos un caso, describiendo el proceso evolutivamente y centrándonos sobre todo en la evaluación y rehabilitación de los aspectos más relacionados con las alteraciones o déficits neuropsicológicos. **Conclusión.** En este caso, el grueso de las alteraciones neurocognitivas derivadas del desarrollo de la encefalitis por anticuerpos antirreceptor de N-metil-D-aspartato, se observa en las áreas mnésicas y en menor medida en las funciones ejecutivas, si bien, la evolución ha sido globalmente satisfactoria resultando el tratamiento una variable que consideramos clave en el proceso.

Palabras clave. Caso clínico; Encefalitis antirreceptor de NMDA; evaluación neuropsicológica; déficits cognitivos; rehabilitación neuropsicológica.

Correspondencia: Ignacio Dopico San Justo, Calle del Pinar de San José, 98, 28054, Madrid. Correo electrónico: ignacio.dopico@ohsjd.es

Todos los contenidos de la Revista Cuadernos de Neuropsicología - Panamerican Journal of Neuropsychology se distribuyen bajo una licencia de uso y distribución [Creative Commons Reconocimiento 3.0. \(cc-by\)](https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/).

Summary

Encephalitis by anti-receptor antibodies of N-methyl-D-aspartate (NMDA) is a clinical entity that mainly affects young women, leading to a series of acute as well as chronic repercussions, mainly at the neurological level. The descriptions of the neurocognitive implications are scarce, as well as the contributions from the area of neuropsychology, both in the evaluation and in the intervention, which is the purpose of this article.

Clinical case. We present a case, describing the develop of the process and focusing mainly on the aspects of evaluation and rehabilitation related to alterations or neuropsychological deficits.

Conclusion. In this case, the bulk of the neurocognitive alterations derived from the development of N-methyl-D-aspartate antireceptor antibody encephalitis is observed in amnesic areas and to a lesser extent in executive functions, although evolution has been globally satisfactory, the treatment is a variable that we consider key in the process.

Keywords: Clinical case; NMDA antireceptor encephalitis; neuropsychological evaluation; cognitive deficits; neuropsychological rehabilitation.

Resumo

A encefalite por anticorpos antirreceptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) é uma entidade clínica que afeta fundamentalmente mulheres jovens, levando uma série repercussões tanto agudas como crônicas, principalmente a nível neurológico. As descrições das implicações neurocognitivas são escassas, assim como as contribuições desde a área da neuropsicologia, tanto na avaliação como na intervenção. Este é o propósito do presente artigo.

Caso clínico. Expomos um caso, descrevendo o processo evolutivamente e centrando sobre tudo na avaliação e reabilitação dos aspectos mais relacionados com as alterações ou déficits neuropsicológicos.

Conclusão. Neste caso, o grosso das alterações neurocognitivas derivadas do desenvolvimento da encefalite por anticorpos antirreceptor de N-metil-D-aspartato, se observa nas áreas mnésicas e em menor medida nas funções executivas, na realidade, a evolução foi globalmente satisfatória resultando o tratamento uma variável que consideramos chave no processo.

Palavra-chave. Caso clínico; Encefalite antirreceptor de NMDA; avaliação neuropsicológica; déficits cognitivos; reabilitación neuropsicológica.

La encefalitis por anticuerpos antirreceptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) es una entidad clínica que se constituye en un cuadro con características propias y particularidades neurológicas, algunas de las cuales pueden remedar inicialmente algunos cuadros psiquiátricos. En una revisión, Dalmau (Dalmau, 2011), describe el cuadro como un síndrome que suele presentar un pródromo con síntomas tales como dolor de cabeza, náuseas, vómitos o síntomas respiratorios. En unos pocos días, aparecen algunas manifestaciones que remedan determinados cuadros psiquiátricos, tales como sintomatología maniforme, ansiedad, insomnio, delirios de grandeza, paranoia, problemas de lenguaje e incluso síntomas propios del espectro autista. En este artículo seminal, Dalmau comenta que los problemas de memoria a corto plazo suelen pasar desapercibidos y ocultos tras la sintomatología psiquiátrica. En una tercera fase aparecen síntomas neurológicos y neuropsiquiátricos más claros: disminución de la capacidad de respuesta, agitación o catatonía, movimientos anormales, discinesias y otros (taquicardias, hipertermia...).

En una revisión al respecto, Luna-Lario, Tirapu-Ustárroz y Hernández-Goñi (2016) hablan de cinco estadios, constituyéndose el que denominan como “disfunción cognitiva” el número tres, y en el cual aparecerían síntomas de disfunción en concentración y memoria a corto plazo, haciéndose hincapié en que los problemas de atención-concentración podrían ser los de aparición más temprana.

El diagnóstico se confirma una vez se aíslan los anticuerpos antirreceptor NMDA en líquido cefalorraquídeo o en suero. El electroencefalograma (EEG) ha resultado ser un instrumento muy útil a la hora de hacer un diagnóstico diferencial con trastorno psiquiátrico, presentando las pacientes un patrón característico de ondas lentas generalizado en algunas fases. Su diagnóstico precoz podría ayudar a evitar daños graves y permanentes en hipocampo, así como otras estructuras responsables de conductas complejas tales como el propio autocontrol o la función ejecutiva (posiblemente por atrofia fronto-temporal). Desde el campo de la neuropsicología se ha hablado de persistencia de síntomas neurocognitivos a largo plazo, si bien, en general se cita que es un cuadro con buen pronóstico (Carsten et al, 2012).

En la descripción de un caso (Han, DY, 2017), por ejemplo, se citan secuelas que afectaban a la memoria visual, flexibilidad cognitiva, lenguaje expresivo (fluencia verbal), habilidades visuoespaciales, así sintomatología ansioso-depresiva. En otro estudio de nueve casos (Finke et al, 2012) refieren problemas de atención, memoria operativa, concentración, lagunas mnésicas y déficits en funciones ejecutivas.

En un intento de sistematización, Luna-Lario et al (2016) tratan de establecer una correlación anatómico-funcional en base a la sintomatología que presentan las pacientes. Así, nos describe, por ejemplo, la importancia del hipocampo y del córtex prefrontal en procesos de almacenamiento y procesamiento de la información o las funciones ejecutivas, sin olvidar que tales funciones estarían distribuidas en grandes redes neuronales de carácter complejo y difuso. En este artículo se describe la afectación de varios dominios cognitivos, entre los que se incluyen las dificultades en consolidación y recuperación, uso eficaz de estrategias mnésicas, memoria operativa, inhibición, ejecución dual, planificación y alternancia, que el autor considera, de modo coherente, que podrían correlacionar con el locus de las lesiones.

Descripción del caso clínico

Una mujer de 36 años ingresa con sospecha de meningoencefalitis por sintomatología de cefalea intensa y sensación de inestabilidad desde hace una semana aproximadamente. Se realiza TAC craneal, así como dos punciones lumbares, que inicialmente no arrojan resultados claros. Se pautan antibióticos y se traslada a Servicio de Neurología. Sucesivamente van apareciendo algunos síntomas conductuales tales como mutismo y brotes de agresividad. Un par de días tras ingreso se realiza resonancia magnética, informándose de una serie de anomalías: “hiperintensidad en T2 bilateral y simétrica en núcleos caudados, globo pálido y ambos hipocampos, sin restricción de la difusión o alteración de la señal”. Ante estos hallazgos el citado servicio confirma sospechas de presencia de encefalitis.

En poco tiempo la paciente debuta con otros signos tales como crisis epilépticas refractarias a tratamiento, que provocan su ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos precisando intubación oro traqueal con ventilación mecánica. Un nuevo electroencefalograma muestra alteraciones córtico-subcorticales estructurales. En la descripción del cuadro aparecen otros síntomas tales como febrícula persistente y discinesias, que son tratadas con neurolépticos. Tras consulta con Servicio de Ginecología se objetiva presencia de teratoma ovárico, tras encontrarse en Ecografía una lesión sugestiva del mismo. Tras la intervención del teratoma se han llevado a cabo una serie de ciclos de quimioterapia con Ciclofosfamida. Durante el proceso ha presentado episodios de agitación a tratamiento con neurolépticos, antidepresivos y benzodiacepinas.

A los cinco meses del ingreso inicial se traslada a nuestro centro para iniciar el proceso de rehabilitación física y neurológica.

En la primera valoración por parte del servicio la paciente comprende, repite, denomina y responde adecuadamente a órdenes tanto sencillas como complejas. La familia reporta indicios indicativos de dificultades en memoria a corto plazo. A nivel motor sólo destacan una leve hiperreflexia, leve temblor distal en manos así como dificultades de apoyo en miembros inferiores. Desde el servicio de Neurología se informa de dificultades en memoria a corto plazo.

La paciente presenta una crisis comicial a los pocos días, soliloquios durante el sueño así como un episodio aislado de deambulación con desorientación.

Al sexto mes tras el debut de los síntomas, se inicia la intervención desde el Servicio de Neuropsicología, proceso que mantenemos hasta su alta cuatro meses después. Mantenemos una serie de entrevistas con ella, su pareja y padres para proceder a la evaluación neuropsicológica, aplicando una serie de pruebas de valoración neuropsicológica, que se detallan en la figura 1. Además, aplicamos el Cuestionario del Síndrome Disejecutivo (DEX) en versiones para paciente y familiares para recabar, de un modo más ecológicamente válido, información sobre sintomatología en esta esfera.

Tabla 1. Pruebas específicas de valoración neuropsicológica.

Tests de Screening	Figura compleja de Rey, Test de los Siete Minutos, Batería de Evaluación frontal (FAB).
Test de orientación	Test de orientación de la Batería Wechsler Memory Scale-III (WMS-III)
Atención-concentración	Comprehensive Trail-Making Test (TMT)
Tests de Habilidades visuoespaciales y visuconstructivas	Figura Compleja de Rey, Test de Discriminación Visual de Benton, Test del reloj
Memoria y velocidad de procesamiento	localización espacial y Textos de la batería WMS-III y Test de Aprendizaje Verbal España- Complutense (TAVEC) en caso de la memoria y Búsqueda de símbolos y Clave de números en modalidades de copia y codificación y búsqueda de símbolos de la WAIS-III para velocidad de procesamiento.
Tests de valoración de funciones ejecutivas:	Dígitos y Localización espacial de la batería WMS-III para valoración de memoria operativa, Tarea tipo go-no go para estudio de capacidad de inhibición motora, Test de Fluencia Verbal FAS para estudio de capacidad de acceso mnésico, Matrices y Semejanzas y de la batería Wechsler Adult intelligence Scale (WAIS-III) para estudio de la capacidad de inferencia y razonamiento convergente, Test de Búsqueda de Llaves, test del Zoo de la batería BADS y Torre de Hanoi para capacidad de planificación.

En la primera sesión aparece desorientada en tiempo (sólo en esta) y orientada en el resto de esferas, con una capacidad de atención focalizada, sostenida y alternante normalizadas, a pesar de presentarse un discurso levemente disperso. Conserva también capacidades visuoespaciales y visuconstructivas. La paciente presenta amnesia anterógrada en memoria verbal y visual con un marcado efecto de interferencia retroactiva, dificultad que se agrava en el recuerdo a medio plazo aunque conservando capacidad de memoria para caras (habilidad que depende de un módulo específico). Aparecen también alteraciones leves en velocidad de procesamiento.

Respecto a las funciones ejecutivas, se objetivan alteraciones en la memoria operativa en particular en el bucle fonológico, conservándose en cambio la agenda visuoespacial. También aparecen limitaciones en capacidad de fluencia verbal fonológica (no en semántica), lo cual resulta coherente una vez se cree que ambas capacidades dependen de la integridad de estructuras comunes subyacentes, concretamente el córtex prefrontal dorsolateral (CPDL). Tal estructura se activa cuando la información ha de ser registrada y codificada, o sea, cuando se produce una manipulación activa de la misma. El acceso mnésico se produce a su vez de un modo

normalizado cuando la memoria operativa (bucle fonológico) no se encuentra comprometida. En este sentido, dentro del modelo de memoria operativa de Baddeley se teoriza la existencia de un almacén temporal (buffer episódico), que establece un puente entre la memoria a largo plazo y el Ejecutivo Central (SEC); en este almacén se almacenarían las representaciones activas del bucle fonológico y las que se activan procedentes de la memoria a largo plazo, pudiendo integrarse así los datos dentro de un único episodio coherente.

Volviendo a las capacidades ejecutivas, vemos que la paciente conserva capacidades de inhibición motora, así como razonamiento inferencial y convergente. Presenta una asimetría de rendimiento entre pruebas que en principio evaluarían procesos de planificación tales como la Torre de Hanoi, Test del Zoo y Búsqueda de Llaves, una vez vemos que en la primera su rendimiento es significativamente inferior a las otras dos referidas. Hipotetizamos que el motivo más plausible es que esta requiere un repaso continuo a las instrucciones, algo que en pacientes con alteración en la memoria operativa puede resultar particularmente comprometido. En el Test del Zoo la presencia continua de las instrucciones impediría teóricamente que se produzca este fenómeno.

En cuanto a los ítems del cuestionario DEX se refiere que, la paciente presentaba dificultades de sobreexcitación y "pérdida de nervios" habitualmente, algo en lo que la paciente concuerda, así como déficits de inhibición verbal, planificación de futuro (la paciente también concuerda en este punto), confusión del orden de los hechos, déficits de motivación o falta de persistencia, así como escasa conciencia de implicaciones del estado actual en el futuro.

El tratamiento neuropsicológico se ha llevado a cabo durante cinco meses, en un formato holístico, un modelo cuya filosofía de intervención contempla que los componentes cognitivo, emocional y social están interconectados, de tal forma que constituyen una unidad indisoluble que se configura en el objeto de intervención (Prigatano, 1999). Llevamos a cabo este tratamiento a raíz de tres sesiones de 45 minutos cada semana, con especial hincapié en las funciones mnésicas y ejecutivas. Así, hemos implementado una serie de hábitos de codificación recurriendo a estrategias mnemotécnicas (técnica de la historia, utilización de imágenes mentales, categorización...) e insistiendo en la necesidad de realizar una codificación exhaustiva y por tanto dedicando un tiempo considerable a la misma. En este área implementamos además una serie de tareas para el reentrenamiento de la memoria, tanto verbal como visual, la mayoría con ordenador, aunque también con fotos y tarjetas. Llevamos a cabo igualmente una tarea de memoria prospectiva que repetimos varias veces hasta que consigue procesarla (recordar la sustracción de un objeto determinado). También hemos insistido en este campo en la necesidad de uso de estrategias compensatorias tales como ayudas electrónicas (uso de citas en el móvil), registro de actividades en un diario, uso de notas... Para el trabajo de funciones ejecutivas hemos utilizado tareas ecológicamente válidas, tales como cambios de rutas habituales con uso de mapas de metro o aplicaciones de internet y juegos de planificación con un objetivo final y varios sub-objetivos intermedios. También trabajamos la planificación y memorización de rutas y puntos clave en el propio entorno externo del hospital, incluyendo planificación, organización, orientación y recuerdo espacial en situación real. En este campo hemos dedicado también parte de un par de sesiones en el aprendizaje y programación de dispositivos electrónicos destinados a la medición de distancias, tasa

cardíaca y otros parámetros deportivos. Procedimos desde el inicio al abordaje psicoeducativo para enfocar las posibles tensiones generadas por incertidumbres, explicándole en qué consiste el síndrome amnésico, así como las implicaciones de una encefalitis para la memoria y capacidades ejecutivas. Para evitar un exceso de estimulación y que la paciente se sintiese abrumada en las primeras fases (algo que creemos influía en los excesos emocionales citados) llevamos a cabo algunas intervenciones encaminadas a la reducción estimular y procesamiento en base a pequeñas unidades de información paulatinamente crecientes. Llevamos también a cabo una intervención dirigida a evitación de patrones de sobreprotección por parte de las figuras de apego para favorecer desde el inicio la autonomía controlada una vez observamos algunas intrusiones que consideramos poco adecuadas a la situación.

La paciente ha presentado una serie de avances o mejoras al final del proceso de rehabilitación que se resumen en lo siguiente:

Mejora sustancial de la amnesia anterógrada, con una amplitud para material narrativo, dentro de los parámetros esperados para una persona sana de su edad, con un primer recuerdo casi normalizado, mejorando en menor medida su capacidad de almacenaje si el material se presenta en forma de lista. Así, a corto plazo ha mostrado capacidad de aprendizaje creciente en material por repetición, presentando una buena pendiente de aprendizaje. Cuando observamos la evocación del mismo tipo de material a largo plazo, las dificultades siguen siendo evidentes, pero ha mejorado respecto a lo descrito inicialmente. De hecho ha pasado de mostrar un recuerdo nulo para material verbal a un recuerdo muy bajo (pero no nulo) pero claramente una mejor capacidad de reconocimiento.

En lo referente a la conciencia de los déficits por su parte, hemos visto que va comprendiendo las consecuencias prácticas del daño en su día a día y su futuro, siendo capaz de establecer expectativas realistas a corto y medio plazo además de llevar a cabo cada vez en mayor medida las actividades instrumentales de la vida diaria de modo autónomo.

Análisis y discusión

La encefalitis por anticuerpos antirreceptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) se constituye como un cuadro médico complejo y potencialmente letal, resultando a medio plazo, incluso desde el comienzo del tratamiento farmacológico, como una condición que implica una afectación profunda en la esfera cognitiva, conductual y emocional. En el ámbito cognitivo aparecen sobre todo alteraciones más o menos graves, sobre todo en las áreas mnésica y ejecutiva aunque el resto de funciones puedan estar más o menos afectadas. Es por ello que, una vez estabilizado el paciente, resulta vital el proceder a una evaluación neuropsicológica comprensiva que contribuya a dilucidar la naturaleza y extensión de las repercusiones en la vida de la persona y sus referentes, para establecer una línea base sobre la cual trabajar en el subsiguiente proceso rehabilitador, con el objetivo de que el paciente pueda reinsertarse en las mejores condiciones posibles a su medio habitual.

En el caso que nos concierne, durante el proceso de rehabilitación hemos apoyado sus puntos fuertes (inteligencia, empatía, apoyo social, voluntarismo...) y ayudado a compensar sus déficits en gran medida, beneficiándose la paciente además de un asesoramiento continuo al respecto de su evolución general, en el cual hemos

incidido en la necesidad de establecer determinadas expectativas a corto y medio plazo, objetivos que se nos antojan relevantes, alcanzables y paulatinamente más exigentes pero realistas. También creemos vital en la buena marcha de todo proceso rehabilitador el apoyo emocional al paciente y a su unidad familiar, algo que a menudo es más difícil de conceptualizar u operativizar, pero que configura gran parte del éxito del proceso.

Referencias

- Dalmau-Obrador, J., Lancaster, E., Martinez-Hernandez, E., Rosenfeld, MR. and Balice-Gordon, R. (2011). Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*, 10(1), 63–74.
- Luna-Lario, P., Hernández-Goñi, P., Tirapu-Ustárrroz, J. (2016). Aportaciones de la neuropsicología a la encefalitis por anticuerpos antirreceptor de NMDA: revisión de la bibliografía. *Rev Neurol*, 62, 415-22.
- Dalmau-Obrador, J., Gleichman A.J., Hughes E.G., Rossi J.E., Peng X., Lai M., Dessain S.K., Rosenfeld M.R., Balice-Gordon R., Lynch D.R. (2008). Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet neurol*, 7(12), 1091-8.
- Dalmau-Obrador, J., Tuzun, E., Wu, H.Y., Masjuán, J., Rossi, J.E., Voloschin, A. et al. (2007). Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*, 61, 25-36.
- Vahter, L., Kannel, K., Sorro, U., Jaakmees, H., Talvik, T. and Gross-Paju, K. (2014). Cognitive dysfunction during anti-NMDA-receptor encephalitis is present in early phase of the disease. *Oxford Medical Case Reports*, 4, 74-76.
- Marcos-Arribas, L., Jiménez Almonacid, J., Dolado A.M. (2013). Neuropsychological Profile of Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Psychology.*, 4, 776-781.
- Carsten, F., Kopp, U.A., Prüss, H., Dalmau-Obrador, J., Wandinger, K.P. and Ploner, C.J. (2012). Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 83(2), 195–198.
- Han, D.Y., Koehl, L.M., Patel, A., Zengquiu, Z., Phillips, S and Kapoor, S. (2017). Chronic Neuropsychological Sequelae in a Patient with Nontumorous Anti-NMDA-Receptor Encephalitis. *Case Reports in Neurological Medicine*, 1-4
- Finke, C., Kopp, U.A., Pruss, H., Dalmau, J., Wandinger, K.P., Ploner, C.J. (2012). Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 83, 195-198.
- Dubois et al. (2000). The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, 55 (11), 1621-1626.
- Hernández-Goñi, P., Luna-Lario, P., Tirapu-Ustárrroz, J. (2017). Nuevo caso de brote psicótico como presentación de la encefalitis antirreceptor de NMDA. Enfoque de tratamiento desde la neuropsiquiatría. *Rev Neurol*, 65, 26-30.
- Tirapu Ustárrroz, J. et al. (2011). Neuropsicología de las Funciones Ejecutivas pp: 221-259. En JM Muñoz Céspedes y J, Tirapu-Ustárrroz (Coords.), *Manual de Neuropsicología* (2 edición), Madrid: Viguera.
- Wechsler D. Adaptación al castellano de la escala de memoria de Wechsler-III. Madrid: TEA Ediciones; 2004.

- Wechsler D. (1999). WAIS-III. Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-III, Madrid: TEA Ediciones
- Wilson, B., Alderman, N., Burgess, P.W., Emslie, H. and Evans, J. (1996). Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome. Thames Valley Test Company.
- Benedet, M.J. Y Alexandre, M.A. (1998). Test de aprendizaje verbal España-Complutense. Madrid: TEA Ediciones.
- Reyes-Botero, G., Uribe, C.S., Hernández-Ortiz, O.E., Ciro, J., Guerra, A., Dalmau-Obrador, J. (2011). Encefalitis paraneoplásica por anticuerpos contra el receptor de NMDA. Remisión completa después de la resección de un teratoma ovárico. *Rev Neurol*, 52, 536-544
- Prigatano, G.P. (1999). *Principles of neuropsychological rehabilitation*. New York: Oxford University press.