

Sesión de Casos Clínicos

Hospital Nacional de Niños

Dr Alfonso Gutiérrez
Dr Miguel A Barboza Elizondo
15 de marzo de 2012



Caso Clínico

- ◆ NGH
- ◆ Femenina de 9 años, vecina de Coronado
- ◆ Antecedentes perinatales/postnatales normales
- ◆ Desarrollo Psicomotor normal
- ◆ AnPP negativos
- ◆ APP negativos
- ◆ AHF negativos

Caso clínico

♦ Padecimiento actual

- ♦ Setiembre a octubre 2011: 3 episodios convulsivos de tipo TCG (?)
- ♦ Viraje a Crisis convulsivas parciales complejas
- ♦ Ingresa al SEM del HNN con este antecedente y al interrogar a familiar, refiere alteraciones de la marcha, mutismo, insomnio e irritabilidad desde hacía 1 semana
- ♦ Asocia importantes cambios de su patrón de comportamiento normal, no interactúa con sus hermanos, retraída, agresiva

Caso clínico

♦ Examen Físico

- ♦ Un episodio dudoso de actividad motora de tipo clónico a nivel de hemicuerpo derecho
- ♦ Mutismo fluctuante y selectivo
- ♦ Muy agitada y poco colaboradora, lenguaje con períodos de monosílabos y evita contacto visual
- ♦ FO normal
- ♦ No hay lesiones en piel
- ♦ Examen neurológico normal
- ♦ Resto de examen físico sin alteraciones

Caso clínico

- ♦ **Dinámica familiar**
 - ♦ Madre separada del padre, vive con sus 3 hijas y su nueva pareja
 - ♦ Relación distante con el padre por situación con su madre.
 - ♦ Pocos roles compartidos
 - ♦ Historia de Abuso
 - ♦ Ingresa trabajo social y PANI
 - ♦ Análisis del caso por parte ambulatorio multidisciplinario

**¿Posibilidades
diagnósticas?**

Caso Clínico

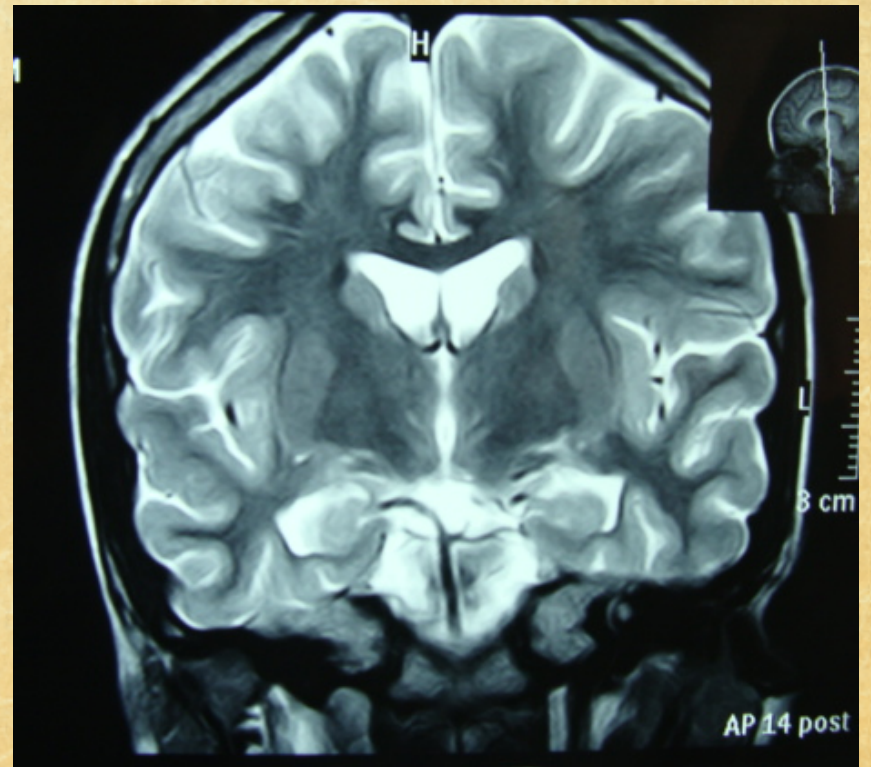
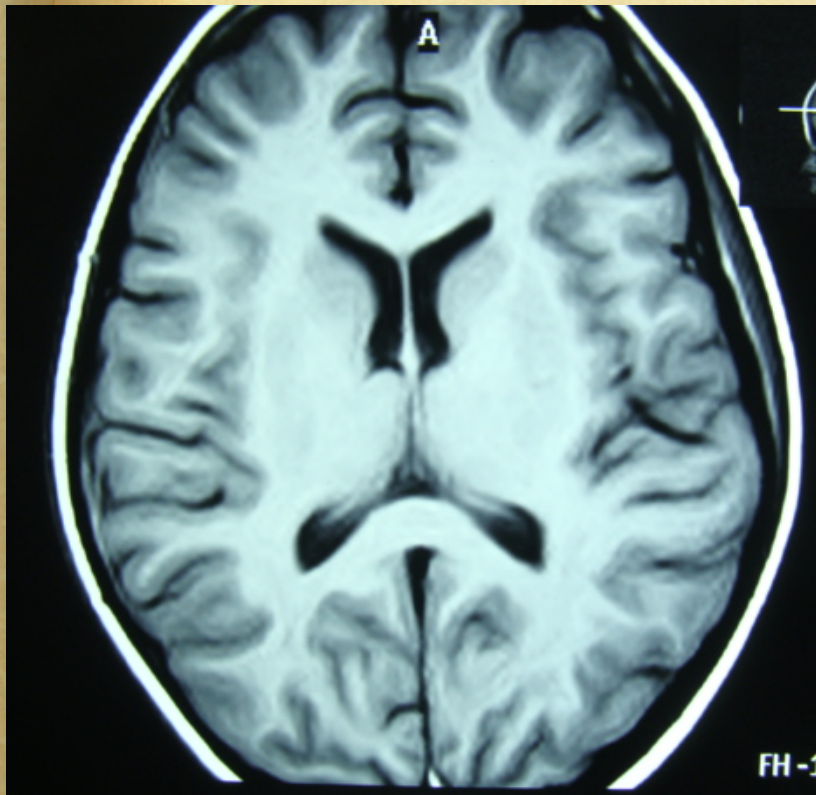
- ◆ Presenta episodios de hiperactividad motora, ansiedad, de mayor magnitud de 1 semana de exacerbación.
- ◆ Mutismo se acentúa
- ◆ Video EEG: graba 3 “episodios convulsivos”, los cuales por video y evolución se consideran no corresponder a este cuadro.
- ◆ Evaluada y seguimiento por parte de Psiquiatría
 - ◆ Haldol vo

Caso Clínico

- ♦ Examen físico evolutivo en Neurología
 - ♦ Discreta hiperreflexia en hemicuerpo derecho, con Babinsky (+) y clonus agotable
 - ♦ Movimientos coreoatetósicos en MSD transitorios
 - ♦ Mutismo global más intenso
 - ♦ Episodio consulvido de tipo parcial motor simple
 - ♦ Se inicia CBZ con ausencia de nuevos episodios
 - ♦ Mostró actividad basal lenta, con menor voltaje en regiones posteriores izquierdas, con husos de sueño poco estructurados

Caso Clínico

- ♦ Laboratorio y gabinete
 - ♦ Hemograma, bioquímica, función hepática, lactato, amonio, función renal = normales.
 - ♦ LCR (pleocitosis linfocitaria leve), proteínas normales, resto dentro de límites normales incluidos cultivos de LCR, con por virus negativos (herpes 1 y 2, enterovirus, flavivirus, alfavirus)
 - ♦ BOG (-)
 - ♦ ANA y AntiDNA negativos
 - ♦ ceruloplasmina y niveles de cobre sérico normales.
 - ♦ Pruebas de función tiroidea normales.



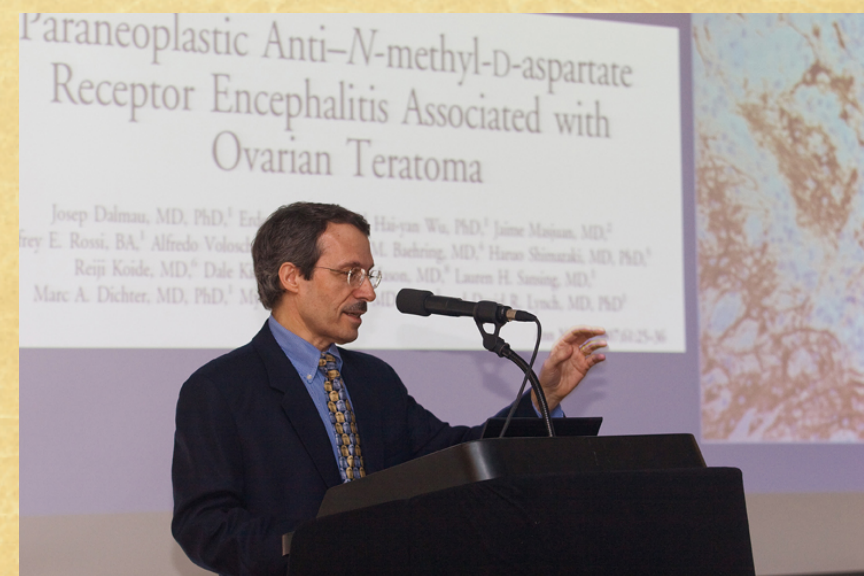
**¿Propuestas diagnósticas
ante nuevo panorama?**



GEINO

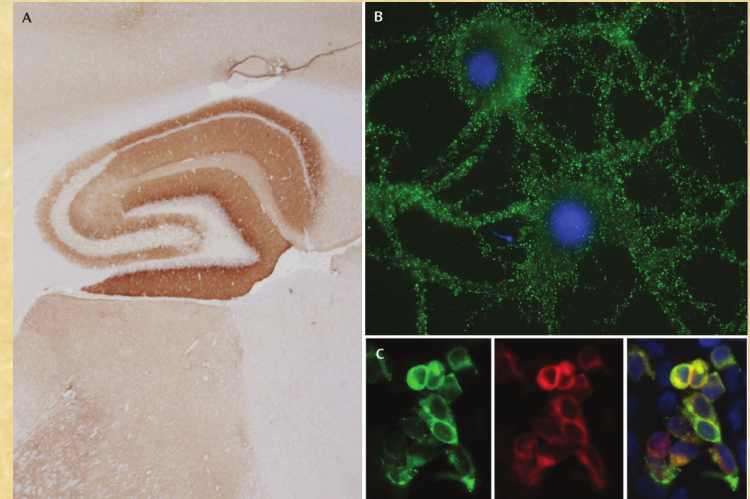
GRUPO ESPAÑOL DE
INVESTIGACIÓN EN
NEUROONCOLOGÍA

CLÍNICA
BARCELONA
Hospital Universitari



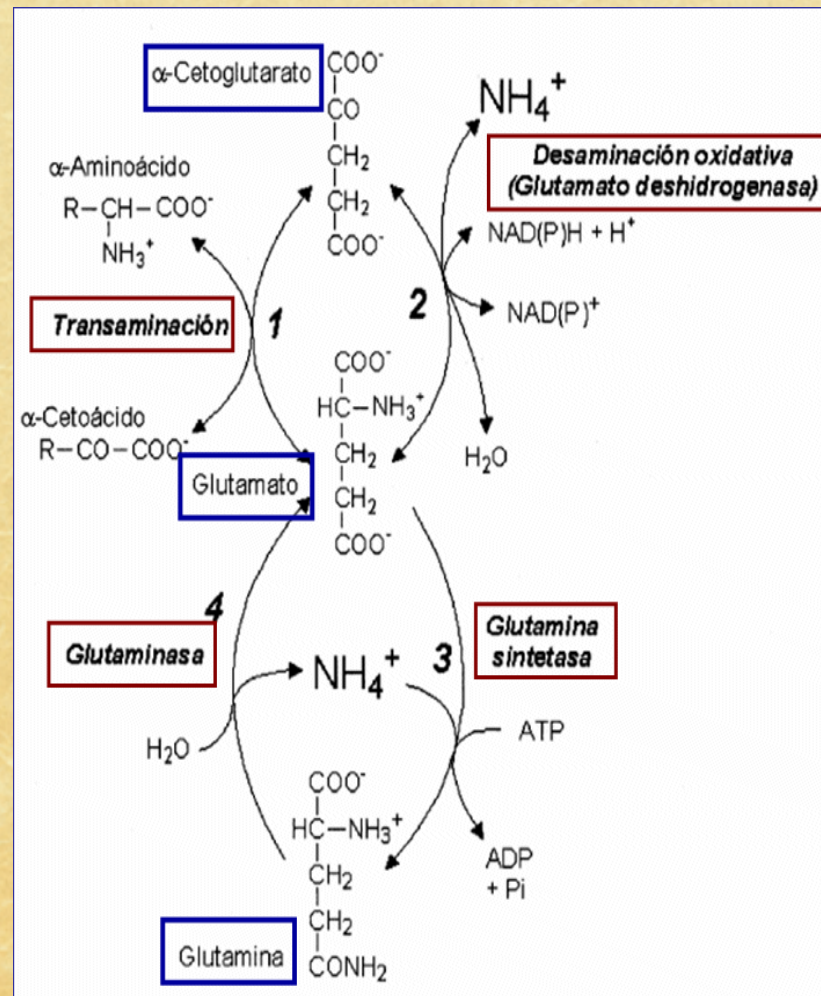
Continuación del protocolo de estudio

- ♦ Se solicitó análisis inmunohistoquímico de LCR enviado al Centro de Neuroinmunología y Desórdenes Paraneoplásicos del Hospital Clínic de Barcelona que demostró la presencia de anticuerpos con especificidad contra el receptor NMDA (sobre secciones congeladas de cerebro de rata, y confirmado sobre células HEK transfectadas con las subunidades NR1 y 2 del receptor)



**Encefalitis por
anticuerpos contra el
receptor NMDA**

Glutamato



Receptores de Glutamato

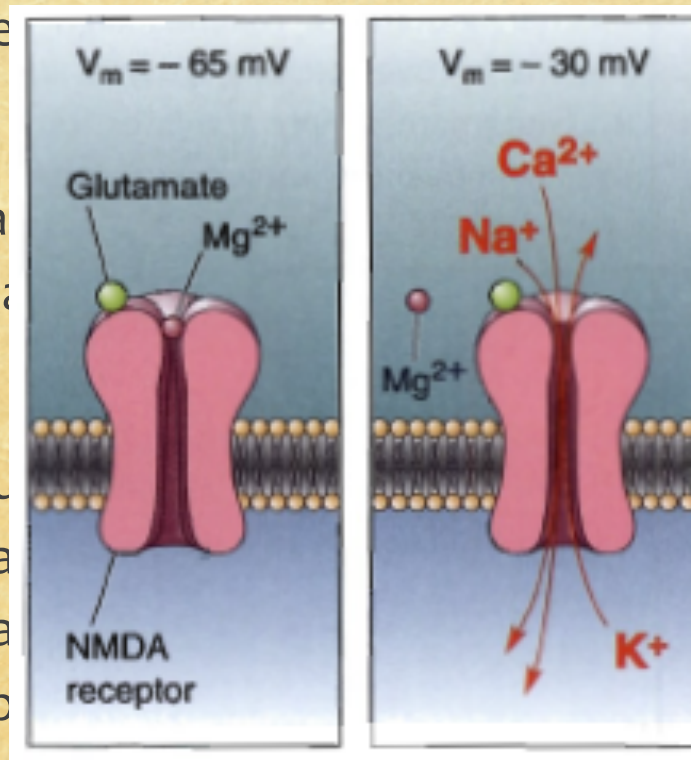
- Potencial excitatorio postsináptico es la suma de
 - Componente rápido mediado por AMPA
 - Componente

- AMPA

- Media excitación
- Conductancia

- NMDA

- Mayor conductancia
- Permeabilidad
- Permeabilidad
- Controlado por



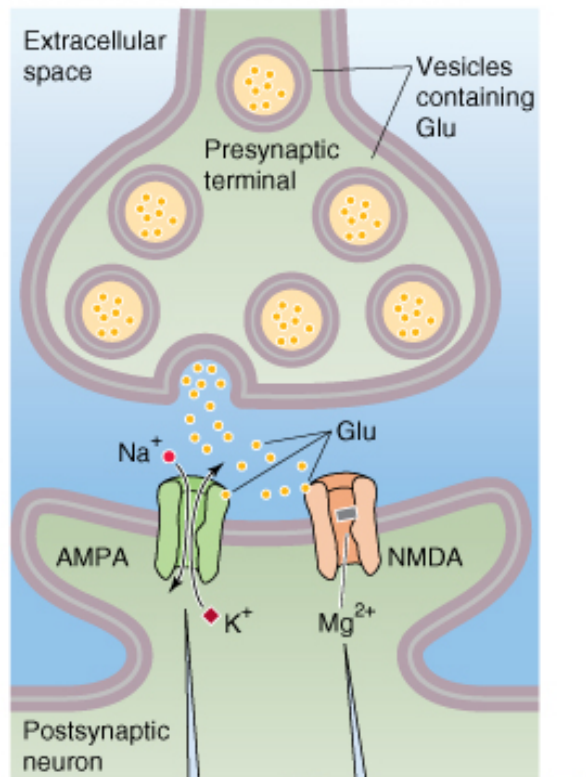
: Ca^{2+}

iente
(n)

nal

Receptores de Glutamato

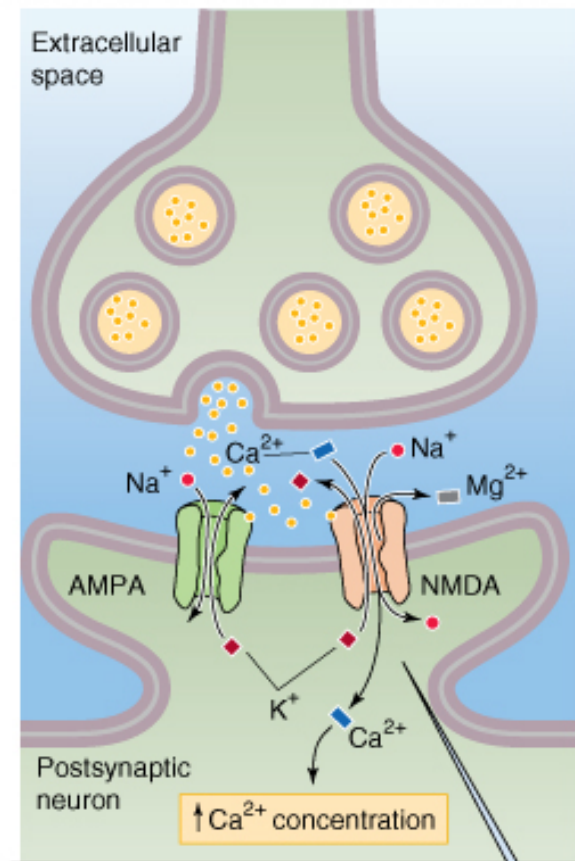
B ONLY AMPA RECEPTOR CHANNEL OPEN



At relatively negative values of postsynaptic V_m , glutamate binding activates the AMPA receptor, depolarizing the cell...

...but Mg^{2+} blocks the NMDA receptor.

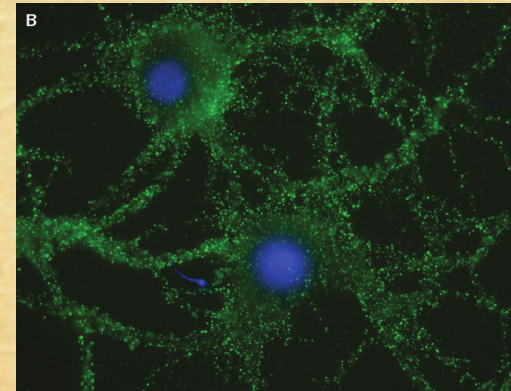
D AMPA AND NMDA RECEPTOR CHANNELS OPEN



At more positive values of postsynaptic V_m , Mg^{2+} detaches from NMDA receptor channel, allowing channel to open so that $[Ca^{2+}]_i$ rises.

Autoinmunidad contra el receptor NMDA

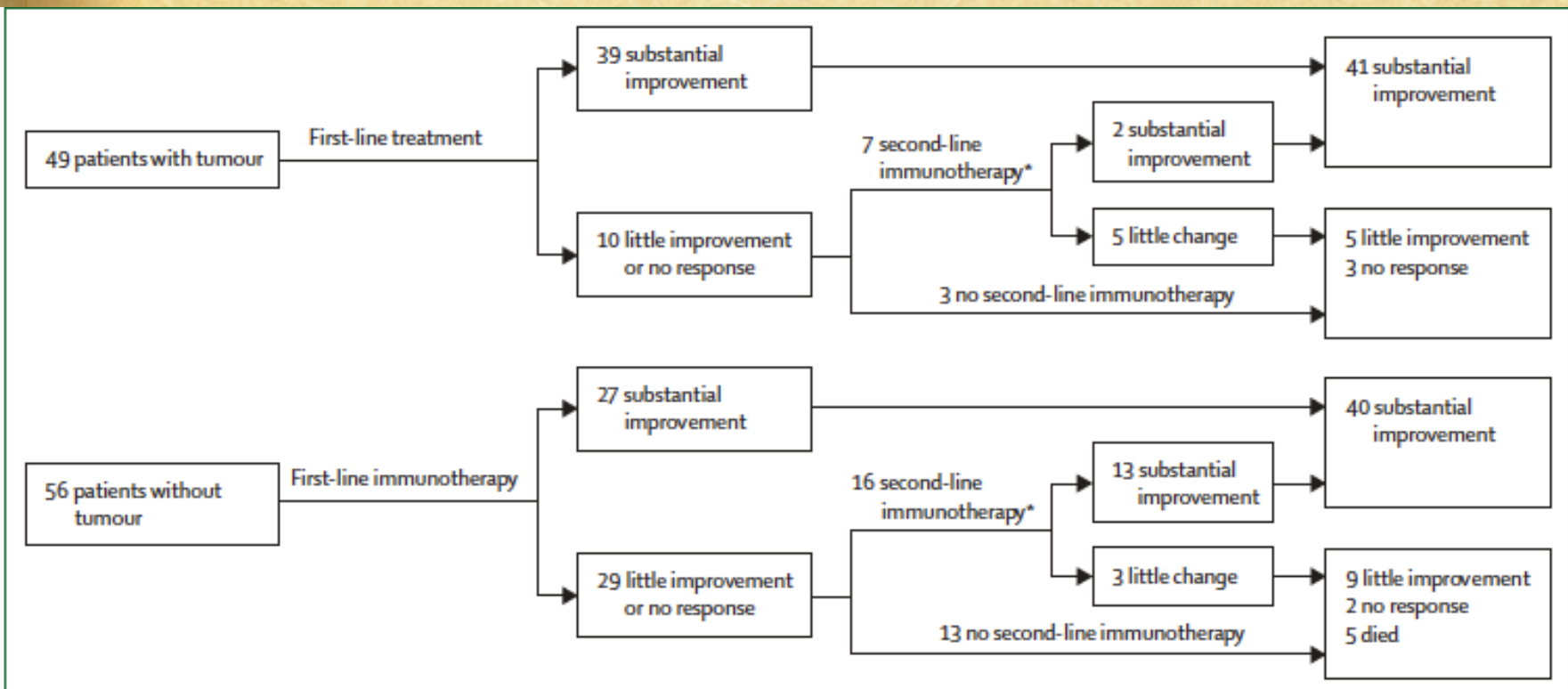
- ◆ Epidemiología
 - ◆ Prevalencia e incidencia ???
 - ◆ 1-4% de las encefalitis de etiología desconocida
 - ◆ Cerca de 80% casos en mujeres (niñas y adolescentes)
 - ◆ Asociación con neoplasias (teratomas de ovario), en menos de 50% y menos de 70% en menores de 18 años
 - ◆ Casos reportados en CR ???



Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis

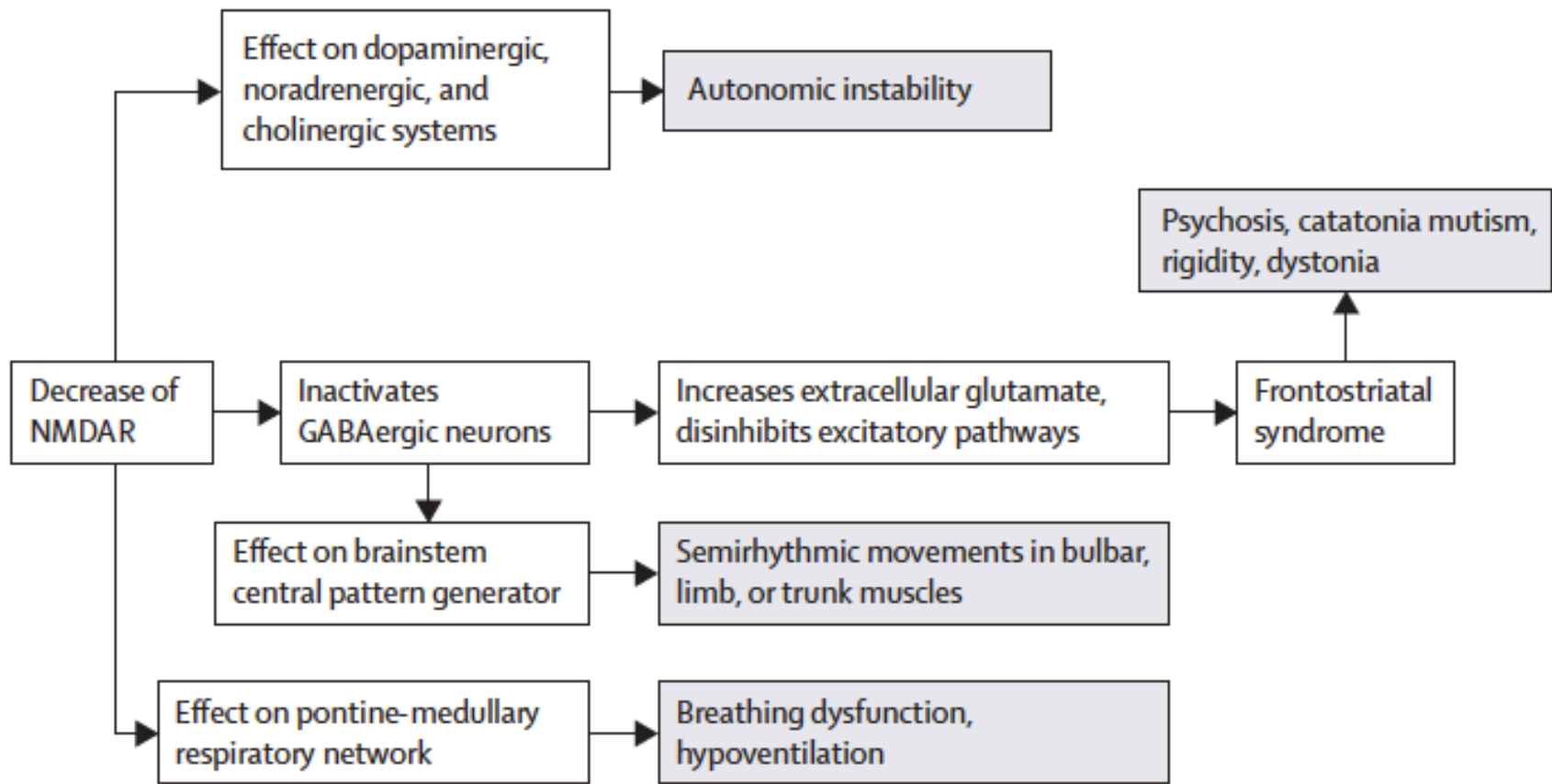


Josep Dalmau, Eric Lancaster, Eugenia Martinez-Hernandez, Myrna R Rosenfeld, Rita Balice-Gordon



Autoinmunidad contra el NMDA

- ♦ Ac's contra epítomos extracelulares de las subunidad heteroméricas NR1/NR2
- ♦ Mayor densidad a nivel de hipocampo y lóbulo frontal
- ♦ Ac's de tipo IgG1 y en menor grado IgG3
- ♦ Disminución reversible de receptores de NMDA, densidad y localización sináptica



Características clínicas

- ♦ Pródromo:
 - ♦ 70% cefalea, fiebre, náuseas, vómitos, diarrea, síntomas respiratorios superiores (5 días)
- ♦ Fase psicótica
 - ♦ Episodios de ansiedad, insomnio, alucinaciones, manías, hiper religiosidad y paranoia
- ♦ Tercera fase
 - ♦ poca respuesta, trastornos del lenguaje caracterizados por disminución de la producción, ecolalia y ecopraxia que pueden evolucionar al franco mutismo

Características clínicas

- ♦ Cuarta fase:
 - ♦ Episodios de hiperquinesia en donde se suelen presentar disquinesias orofaciales, posturas distónicas, movimientos coreoatetoides, y el comportamiento puede ser violento o hipersexual en algunos casos
 - ♦ Crisis convulsivas
 - ♦ Vigilar por inestabilidad autonómica
- ♦ Quinta fase
 - ♦ Coma, alteraciones respiratorias

Diagnóstico confirmatorio

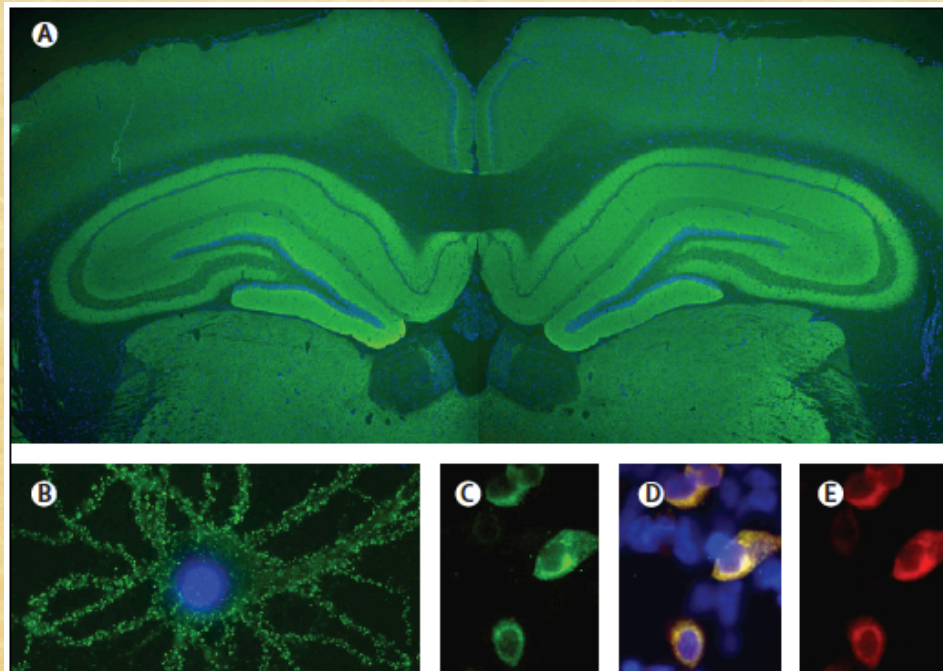
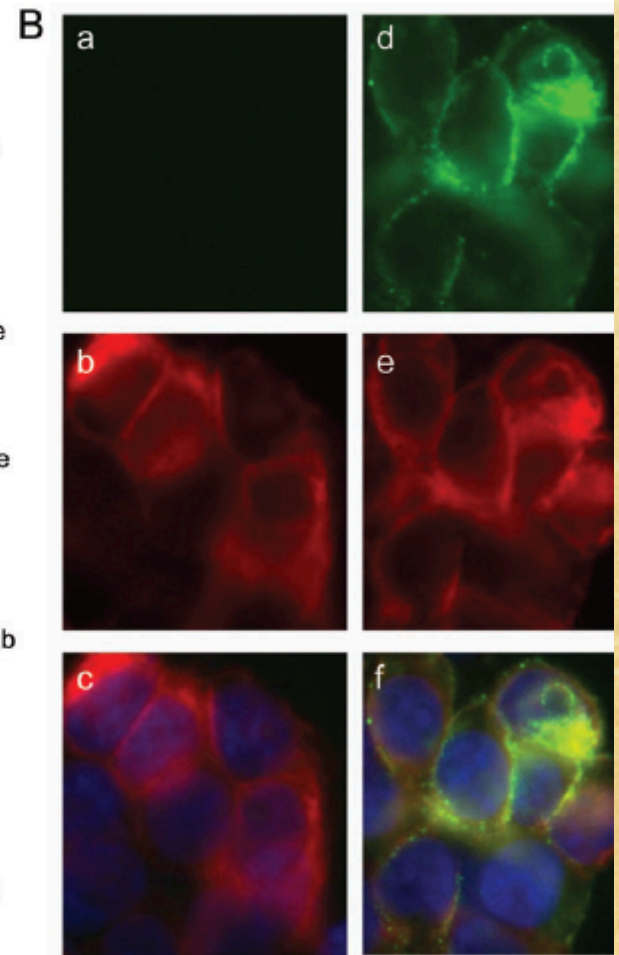
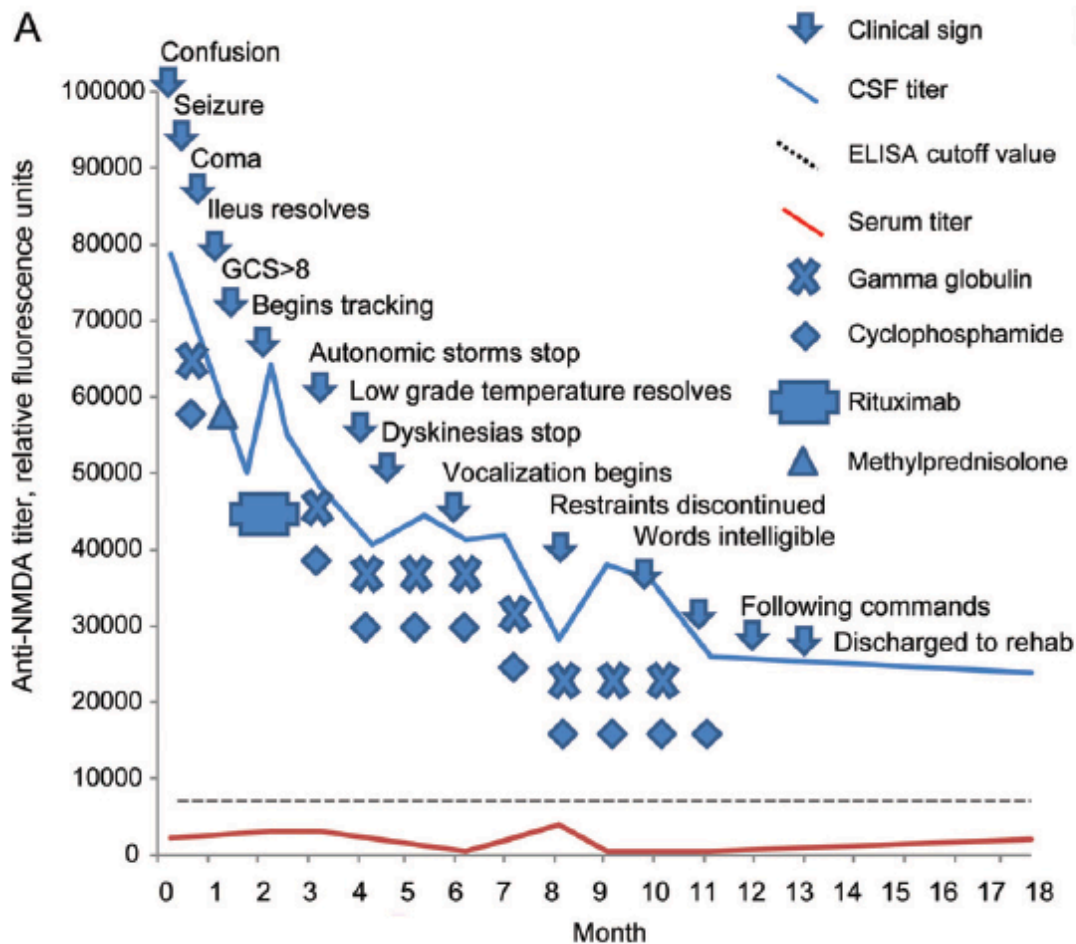


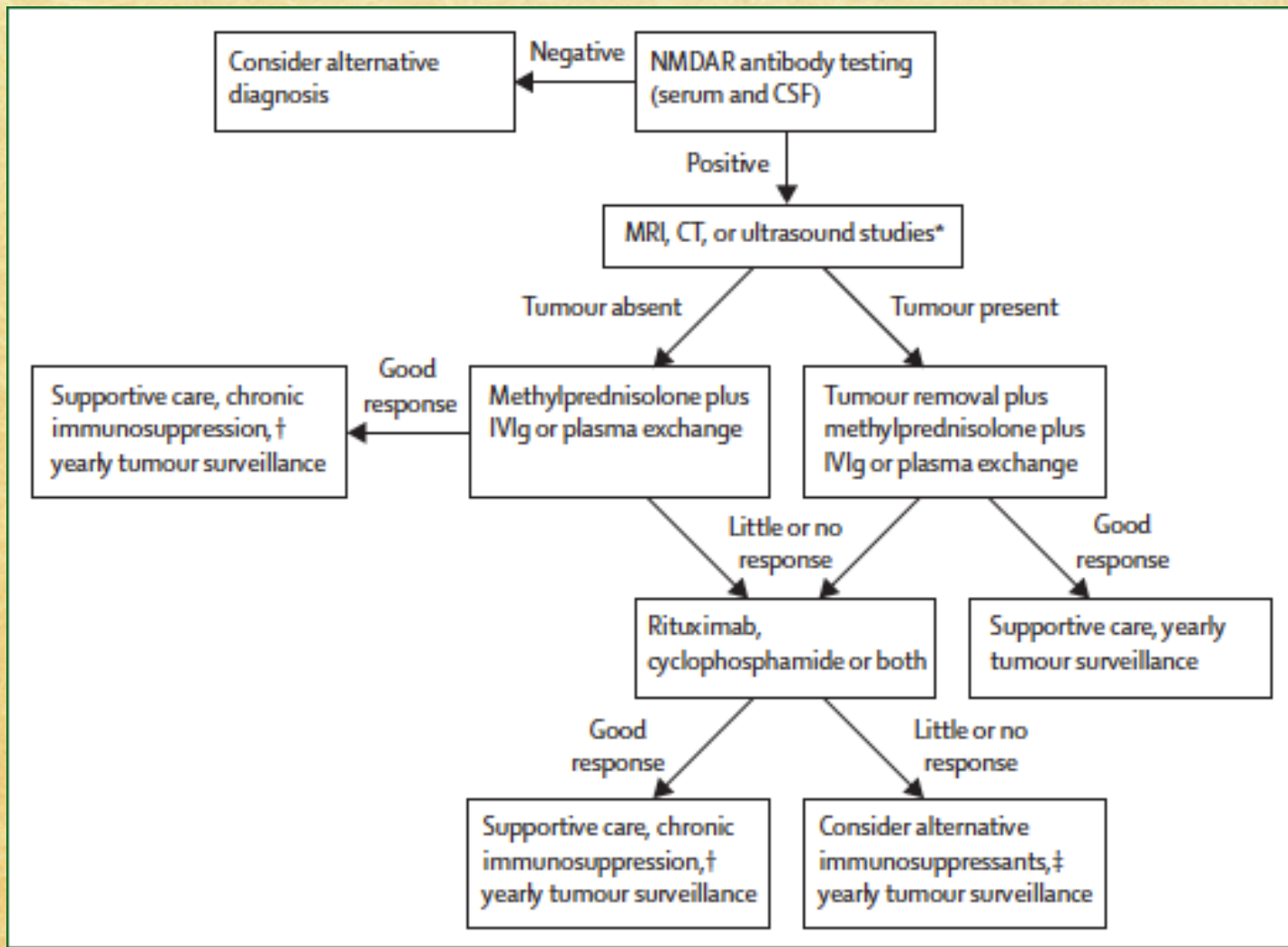
Figure 1: Immunohistochemical criteria for the presence of NR1-NR2B antibodies

Sera and CSF from all patients' with anti-NMDA-receptor encephalitis showed identical antibody reactivity in three different assays. Coronal section of rat brain incubated with a representative CSF (A) shows intense reactivity predominantly involving the hippocampus. Cultures of non-permeabilised live rat hippocampal neurons (B) incubated with the same CSF show extensive cell-surface immunolabelling. HEK293 cells transfected with NR1 and NR2B (forming NR1-NR2B heteromers of the NMDA receptor) show intense reactivity with patients' CSF (C); this reactivity co-localises (D) with the reactivity of a monoclonal rabbit antibody against NR1 (E). Immunofluorescence method, nuclei of cells shown with 4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI). A x25; B x800 oil lens; C-E x400.



Tratamiento

- ◆ Esteroides carga y mantenimiento
- ◆ Gamma globulina vs plasmaféresis
- ◆ Segunda línea, ciclofosfamida, rituximab o ambos



¡Muchas Gracias!