



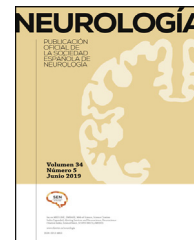
Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



CARTA AL EDITOR

Encefalitis anti-NMDA-R post-COVID-19: descripción de un caso y propuesta de su mecanismo fisiopatológico

Anti-NMDA-R encephalitis post-COVID-19: Case report and proposed physiopathologic mechanism

Sr. Editor:

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha sido asociada con un amplio espectro de alteraciones neurológicas. El SARS-CoV-2 induce en muchos casos una respuesta inmunológica inadecuada, ocasionando una reacción hiperinflamatoria multisistémica. Se han descrito casos de enfermedades disímunes desencadenadas por la COVID-19¹⁻⁴, entre ellos, varios casos de encefalitis por anticuerpos contra el receptor anti-N-metilo-d-aspartato (anti-NMDA-R)⁵⁻⁹. Presentamos un caso de encefalitis anti-NMDA-R de posible causa postinfecciosa tras COVID-19.

Mujer de 22 años diagnosticada de epilepsia focal frontal derecha no lesional desde los 20 años, libre de crisis más de un año, en monoterapia, sin otros antecedentes. En enero del 2022 contrajo la COVID-19, con sintomatología catarral leve. Cinco días tras el inicio de estos síntomas presentó 4 crisis focales secundariamente generalizadas, tras lo cual se inició un segundo antiepiléptico. Tras esto, presentó una importante ansiedad, ánimo disfórico e insomnio, y los días posteriores comenzó con bloqueos del lenguaje, que evolucionaron progresivamente a una afasia motora, que persistía a pesar de los ajustes de antiepilépticos. Tras 2 semanas, tuvo 3 crisis focales secundariamente generalizadas en pocas horas, con empeoramiento neurológico posterior, añadiendo a los síntomas previos bradipsiquía y trastorno delirante, con alucinaciones visuales y agitación psicomotriz, por lo que requirió ingreso hospitalario. No asoció fiebre, afectación sistémica, cambios del nivel de alerta ni trastornos del movimiento. Los EEG mostraron ondas delta intermitentes de gran voltaje en regiones frontales (FIRDA), sin otras alteraciones (fig. 1). La RM cerebral y analítica completa fueron normales. La sospecha clínica inicial fue una descompensación de su epilepsia previa por infección por SARS-CoV-2, seguida de una psicosis postictal. Comenzó

tratamiento con benzodiazepinas y neurolepticos. La clínica psiquiátrica mejoró, no recurrieron nuevas crisis, pero mantuvo la disfasia y bradipsiquía. Se realizó punción lumbar (cuarta semana tras el inicio del cuadro): 7 células, proteinorraquia y glucorraquia normales, citología y estudio microbiológico (serología, cultivos y PCR) negativos. Los anti-NMDA-R fueron positivos en LCR y suero. Se pautó metilprednisolona (1 g/día) durante 5 días, con mejoría clínica parcial. Continuó tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas (0,4 g/kg al día durante 5 días), con mejora gradual hasta su situación basal. El estudio ginecológico, body-TC y body-PET-FDG descartó neoplasia oculta; sin embargo, la PET-FDG demostró un hipometabolismo difuso del córtex cerebral (fig. 2). Se decidió tratamiento con rituximab (2 infusiones de 1 g separadas 15 días).

Las encefalitis autoinmunes pueden deberse a fenómenos de inmunorreactividad cruzada. La exposición del sistema inmune a un epítipo que mimetiza un antígeno presente en el sistema nervioso daría lugar a la aparición de anticuerpos antineuronales. Además de varios casos recientes de SARS-CoV-2⁵⁻⁹, múltiples virus se han asociado con el desarrollo de anticuerpos anti-NMDA-R, si bien la mayoría ocurrieron tras encefalitis por virus del herpes simple¹⁰. No obstante, también se ha descrito su asociación con infecciones bacterianas o parasitarias^{11,12}. En el caso de la COVID-19, la similitud estructural entre la subunidad GluN1 del receptor NMDA y la proteína no estructural 8 del SARS-CoV-2 podría explicar su asociación con la encefalitis anti-NMDA-R¹³. Sin embargo, en varios de los casos de encefalitis anti-NMDA-R en el contexto de COVID-19 publicados hasta la fecha, la cronología de esta asociación parece cuestionable, ya que los síntomas de encefalitis comenzaron semanas antes que los síntomas o la confirmación diagnóstica de COVID-19⁵⁻⁹, lo que pone en duda que el SARS-CoV-2 fuera el desencadenante del fenómeno disímune. No obstante, conviene recordar que la latencia en la generación de los anticuerpos durante un proceso disímune postinfeccioso no está bien definida en la actualidad. Por otro lado, en uno de los casos se diagnosticó un teratoma ovárico⁵ y en varios no hay información del estudio de neoplasia oculta, por lo que su asociación con la infección COVID-19 podría ser casual, en lugar de causal.

La encefalitis por anticuerpos anti-NMDA-R es la encefalitis autoinmune más frecuente¹⁴. Afecta habitualmente a mujeres (4:1) jóvenes (mediana 21 años)^{14,15}. En más de la mitad de los casos no se demuestra ningún desencadenante,

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2022.08.002>

0213-4853/© 2022 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: A. Sanchez-Larsen, L. Rojas-Bartolomé, M. Fernández-Valiente et al., Encefalitis anti-NMDA-R post-COVID-19: descripción de un caso y propuesta de su mecanismo fisiopatológico, Neurología, <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2022.08.002>

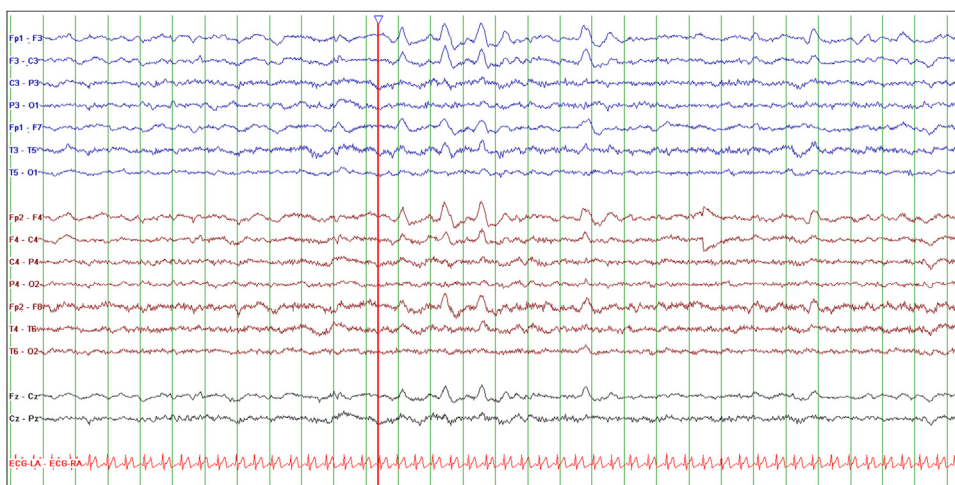


Figura 1 EEG basal con presencia de ondas delta intermitentes frontales (FIRDA). Electroencefalograma basal, vigilia tranquila con ojos cerrados. Montaje longitudinal bipolar, LFF 0,5 Hz, HFF 30 Hz, sensibilidad 10 uV/mm, tiempo de base 15 mm/s. Sobre una actividad de base dentro de límites normales, destaca la presencia de ondas delta de gran voltaje en derivaciones frontales bilaterales de aparición intermitente (FIRDA) tanto aisladas como en trenes de pocos segundos (línea roja).

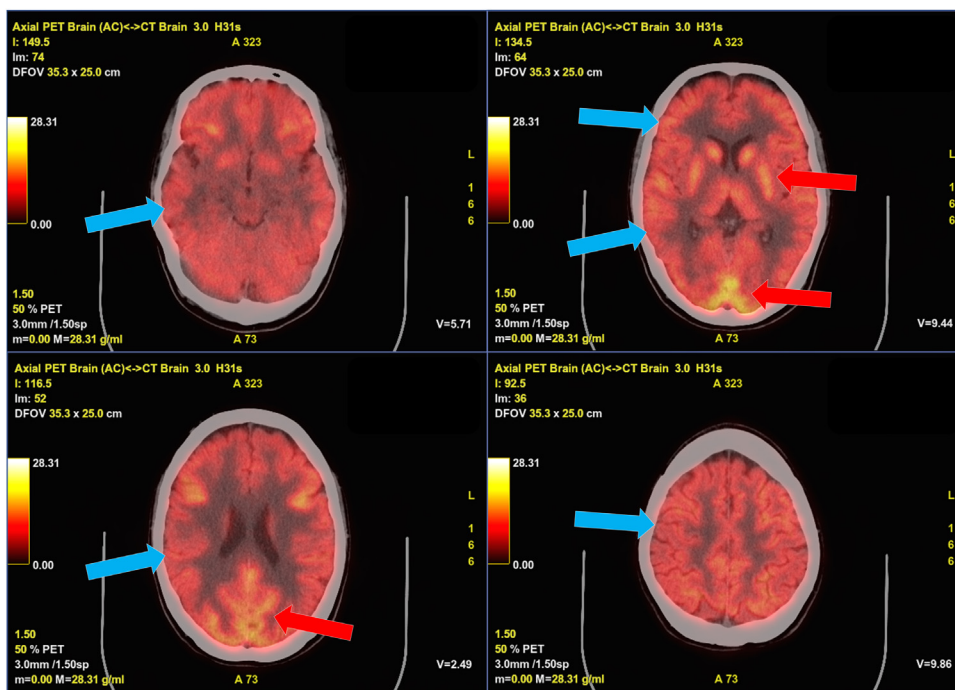


Figura 2 F¹⁸-FDG PET-TC cerebral con presencia de hipometabolismo cortical generalizado. Tomografía por emisión de positrones con F¹⁸-fluorodesoxiglucosa fusionado con TC cerebral. Se aprecia un hipometabolismo generalizado difuso en la corteza cerebral (flechas azules), con mayor captación de trazador en los ganglios de la base que en la corteza, así como algunos focos corticales occipitales con captación normal del trazador (flechas rojas).

aunque en mujeres jóvenes suele asociarse con teratomas ováricos (58%)¹⁴. Se ha asociado una posible predisposición a desarrollar encefalitis anti-NMDA-R con la presencia de ciertos haplotipos HLA (*human leukocyte antigen*), como HLA-DRB1*16:02 o HLA-B*07:02¹⁶. La clínica típica comienza con síntomas psiquiátricos: delirios, alucinaciones, agitación, insomnio y catatonia. Suelen asociar bradipsiquia,

trastorno del lenguaje, convulsiones, disautonomía, hipoventilación y trastornos del movimiento.

En nuestra paciente, la presentación clínica fue leve, aunque característica. Los casos no paraneoplásicos suelen cursar de manera más leve que los asociados a tumor¹⁵. La RM cerebral es normal en el 70% de casos; en cambio, el EEG, PET cerebral y la punción lumbar suelen mostrar

alteraciones en la mayoría de los pacientes^{14,15}. El abordaje terapéutico incluye inmunoterapia con corticoides, inmunoglobulinas o plasmaféresis, además de la resección del tumor, cuando existe. En casos refractarios se recomiendan rituximab o ciclofosfamida¹⁴. Se han descrito recurrencias en aproximadamente el 12% de casos; el riesgo es mayor en casos no paraneoplásicos y en los no tratados con inmunoterapia¹⁵.

En conclusión, la posibilidad de una encefalitis anti-NMDA-R post-COVID-19 debe tenerse en cuenta en un contexto clínico apropiado. La descripción de varios casos y de otros síndromes neurológicos inmunomediados tras COVID-19 plantean una posible relación entre ambas entidades.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflictos de interés.

Financiación

No se ha recibido financiación de ningún tipo.

Bibliografía

1. Palao M, Fernández-Díaz E, Gracia-Gil J, Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Segura T. Multiple sclerosis following SARS-CoV-2 infection. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;45:102377, <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2020.102377>.
2. Cabrera Pivaral CE, Rincón Sánchez AR, Dávalos Rodríguez NO, Ramírez García SA. Parsonage Turner syndrome associated with COVID-19: About two family cases. *Neurologia*. 2022, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2022.01.006>. En prensa.
3. Saenz Lafourcade C, Pinel González A, Martín Ávila G. Disimmune encephalopathy with onconeural antibodies in SARS-CoV-2 infected patients. *Med Clin (Barc)*. 2021;157:e357–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2021.05.009>.
4. Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, Tumani H, Otto M. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: An up-to-date systematic review of 73 cases. *J Neurol*. 2021;268:1133–70, <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-020-10124-x>.
5. Álvarez Bravo G, Ramió I, Torrentà L. Anti-NMDA receptor encephalitis secondary to SARS-CoV-2 infection. *Neurologia*. 2020;35:699–700, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2020.07.013>.
6. Monti G, Giovannini G, Marudi A, Bedin R, Melegari A, Simone AM, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis presenting as new onset refractory status epilepticus in COVID-19. *Seizure*. 2020;81:18–20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2020.07.006>.
7. McHattie AW, Coebergh J, Khan F, Morgante F. Palilalia as a prominent feature of anti-NMDA receptor encephalitis in a woman with COVID-19. *J Neurol*. 2021;268:3995–7, <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-021-10542-5>.
8. Allahyari F, Hosseinzadeh R, Nejad JH, Heiat M, Ranjbar R. A case report of simultaneous autoimmune and COVID-19 encephalitis. *J Neurovirol*. 2021;27:504–6, <http://dx.doi.org/10.1007/s13365-021-00978-w>.
9. Valadez-Calderon J, Ordinola Navarro A, Rodriguez-Chavez E, Vera-Lastra O. Co-expression of anti-NMDAR and anti-GAD65 antibodies. A case of autoimmune encephalitis in a post-COVID-19 patient. *Neurologia*. 2021;37:503–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2021.09.003>.
10. Prüss H. Postviral autoimmune encephalitis: Manifestations in children and adults. *Curr Opin Neurol*. 2017;30:327–33, <http://dx.doi.org/10.1097/WCO.0000000000000445>.
11. Peng Y, Liu X, Pan S, Xie Z, Wang H. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with intracranial *Angiostrongylus cantonensis* infection: A case report. *Neurol Sci*. 2017;38:703–6, <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-016-2718-3>.
12. Martinez HR, Olguin-Ramirez LA, Camara-Lemarray CR. Lyme borreliosis as a trigger for NMDA receptor encephalitis? *Neurol Sci*. 2018;39:1815–7, <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-018-3497-9>.
13. Vasilevska V, Guest PC, Bernstein HG, Schroeter ML, Geis C, Steiner J, et al. Molecular mimicry of NMDA receptors may contribute to neuropsychiatric symptoms in severe COVID-19 Cases. *J Neuroinflamm*. 2021;18:245, <http://dx.doi.org/10.1186/s12974-021-02293-x>.
14. Dalmau J, Graus F. Antibody-mediated encephalitis. *N Engl J Med*. 2018;378:840–51, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1708712>.
15. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: An observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12:157–65, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70310-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70310-1).
16. Joubert B, Dalmau J. The role of infections in autoimmune encephalitides. *Rev Neurol (Paris)*. 2019;175:420–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2019.07.004>.

A. Sanchez-Larsen*, L. Rojas-Bartolomé,
M. Fernández-Valiente y D. Sopenana

*Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario
Universitario de Albacete, Albacete, España*

* Autor para correspondencia.

*Correo electrónico: aa.sanchezlarsen@gmail.com
(A. Sanchez-Larsen).*