



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
"MANUEL VELASCO SUÁREZ"

"REFORZAMIENTO MENÍNGEO EN PACIENTES CON ENCEFALITIS ANTI-NMDAR".

TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN
EN PSIQUIATRÍA

PRESENTA:

AUTOR
MANUEL RICARDO BAROJAS ÁLVAREZ

DR. JESÚS RAMÍREZ BERMÚDEZ
TUTOR DE TESIS Y ASESOR METODOLÓGICO

Febrero de 2022.

Dr. Sonia Iliana Mejía Pérez
Director de Enseñanza

Dr. Daniel Crail Melendez
Profesor Titular del Curso

AGRADECIMIENTOS

A los pacientes con encefalitis autoinmune y sus familiares que han confiado en nosotros para ayudarlos.

CONTENIDO

1.	RESUMEN	
2.	ANTECEDENTES.....	
3.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
4.	HIPÓTESIS.....	
5.	OBJETIVOS	
6.	JUSTIFICACIÓN	
7.	METODOLOGÍA	
8.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	
9.	RESULTADOS	
10.	DISCUSIÓN	
11.	CONCLUSIONES	
12.	REFERENCIAS	

RESUMEN

Antecedentes

La encefalitis anti-NMDAR presenta anormalidades en la IRM sobre todo en cortezas límbicas y paralímbicas. Hasta el momento se ha prestado mínima atención al posible hallazgo de realce meníngeo, el cual puede confundir el diagnóstico clínico, orientando a un problema infeccioso y descartando el problema autoinmune.

Objetivo

Determinar la frecuencia de reforzamiento meníngeo en pacientes con encefalitis anti-NMDAR en comparación con la frecuencia de este hallazgo en pacientes con sospecha de encefalitis autoinmune que tuvieron determinación negativa de anticuerpos en Lcr.

Métodos

Se realizó un estudio de casos y controles anidado en una cohorte de pacientes con sospecha de encefalitis autoinmune, que fueron atendidos en el INNN (Protocolo No: 118/19). Los pacientes fueron seleccionados por ser portadores de sospecha clínica de encefalitis autoinmune de acuerdo a criterios de Graus para encefalitis autoinmune posible y criterios de banderas rojas. Se obtuvo en todos los casos un estudio de IRM de acuerdo con las necesidades diagnósticas y los estándares de práctica clínica según el mejor juicio del equipo interdisciplinario a cargo de cada caso. La clasificación de los pacientes se realizó por determinación de anticuerpos anti-NMDAR en Lcr. Posteriormente se realizó una evaluación sistemática de las imágenes de resonancia magnética a cargo de un experto en neurorradiología con un formato de recolección de datos, con cegamiento con respecto a la clasificación de los pacientes. Los pacientes sin contraste fueron excluidos de este análisis. Se procedió al análisis de los datos mediante estadística inferencial.

Resultados

Se incluyeron 152 pacientes en el análisis, de los cuales 98 fueron positivos en su determinación de anticuerpos anti-NMDAR y 54 negativos. Los resultados confirmaron la elevada frecuencia de anormalidades en cortezas límbicas y paralímbicas en encefalitis anti-NMDAR. Se observó una alta frecuencia de reforzamiento meníngeo en encefalitis anti-NMDAR ($n=60$, 61%) en comparación con los pacientes con determinación negativa ($n=22$, 40%). Esta diferencia fue estadísticamente significativa (Chi cuadrada de Pearson= 5.8, $df=1$, $p=0.015$).

Conclusiones

Este estudio pone de relieve la elevada frecuencia de realce meníngeo en encefalitis anti-NMDAR, el cual es un dato subestimado en la literatura pero con mucha frecuencia objetivado al momento del abordaje.

Palabras clave:

Encefalitis por anticuerpos anti-receptor N-metil-D-aspartato, reforzamiento meníngeo, resonancia magnética.

ANTECEDENTES

La encefalitis anti-receptor de N-metil-D-aspartato (NMDAR) es una encefalitis autoinmune con un síndrome neuropsiquiátrico característico y cursos clínicos severos y prolongados que pueden ser devastadores si no son abordados correctamente. Por el contrario, la resonancia magnética (RM) clínica estándar sigue siendo normal en la mayoría de los pacientes.

Solo el 35% de los pacientes tienen alteraciones en la RM cerebral, las cuales son visibles en secuencias de atenuación de fluidos (FLAIR), afectan a regiones corticales y subcorticales sobre todo en cortezas límbicas y paralímbicas que pueden captar contraste de manera discreta o transitoria. Cuando hay hallazgos anormales, con mayor frecuencia incluyen hiperintensidad temporal medial y frontal de T2 / FLAIR y realce leptomeníngeo con contraste. (Bacchi S et al 2018)

Se informaron cambios en la sustancia gris cortical en el mismo número de pacientes que cambios en la sustancia blanca subcortical. (Bacchi S et al 2018)

El único hallazgo de resonancia magnética con importancia pronóstica en esta etapa es la atrofia cerebelosa progresiva. (Bacchi S et al 2018)

Hasta el momento se ha prestado poca atención en el realce meníngeo. (Dalmau et al 2008, Titulaer et al 2013).

En 2017, Delgado describió realce meníngeo en 7 (7.5%) de 80 pacientes con encefalitis anti-NMDAR y un tercio de esta muestra fue positiva a HV. En 2016, Wesley demostró la casi nula relación entre la punción lumbar previa a la IRM y el realce meníngeo, documentando solo en 3 (1.2%) de 77 sujetos anti-NMDAR. McKinney en 2018 reportó pseudorealce meníngeo asociado a Propofol en 43 pacientes pediátricos. (Delgado et al 2017; McKinney et al 2018)

La FDG-PET se ha evaluado en unos pocos estudios pequeños y puede demostrar anomalías en los casos en que la RM no lo logra.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Al profundizar acerca de los mecanismos de realce de material contrastante en el sistema nervioso central, encontramos que este reforzamiento puede obedecer a 2 tipos de procesos, el primero es un mecanismo intravascular debido a un aumento del flujo y volumen sanguíneo que puede ser producto de vascularidad, vasodilatación, shunts, y cualquier otra anomalía que prolongue el tiempo de tránsito medio de la circulación cerebral. El otro mecanismo es una alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, la cual permitiría la fuga de material contrastante al espacio intersticial.

Por lo anterior tejidos que carecen de espacio intersticial o que carecen de barrera hematoencefálica pueden no mostrar reforzamiento del material en estudios de imagen, tal es el caso de la duramadre.

Además con base a los mecanismos de reforzamiento podemos mencionar que condiciones patológicas que faciliten el aumento de flujo sanguíneo intravascular o que faciliten la permeabilidad de la barrera hematoencefálica poseen el potencial de producir reforzamiento de material contrastado, como ejemplo podemos mencionar la inflamación activa de origen no infeccioso.

Reforzamiento extraaxial

El reforzamiento extraaxial en el sistema se puede clasificar como paquimeningeo y leptomenígeo.

Las paquimeninges son la duramadre que está compuesta de dos membranas fusionadas derivadas del tejido embrionario llamado meninx primitiva; el periostio de la tabla interna del cráneo y una capa meníngea. El reforzamiento meníngeo puede manifestarse justo por debajo del cráneo o en el trayecto del tejido dural de la hoz del cerebro, la tienda del cerebelo y falce cerebelar y el seno cavernoso.

A pesar de que la duramadre carece de barrera hematoencefálica se puede observar reforzamiento de material de contraste debido a que la aracnoides recorre la superficie interna de la duramadre, el realce paquimeningeo también es llamado dura-aracnoideo.

A pesar de que se ha descrito reforzamiento paquimeningeo debido a hipotensión intracraneal como causa benigna en pacientes que han sido intervenidos, por pérdida idiopática de presión de líquido cefalorraquídeo, o post punciones no complicadas esta observación es rara ocurriendo en menos del 5% al 1.2% de los pacientes.

Las leptomeninges son la piamadre y la aracnoides. El reforzamiento leptomenígeo por lo tanto puede ocurrir en la superficie del cerebro o espacio subaracnoideo. El reforzamiento leptomenígeo es llamado pío-aracnoideo. Este último recorre la superficie pial y los espacios subaracnoideos dentro de los surcos y cisternas.

Reforzamiento intra-axial

El reforzamiento superficial del parénquima es causado la mayor parte de las ocasiones por procesos vasculares e inflamatorios, en cada caso obedece a un correlato clínico de representación topográfica (cortico-subcortical), relación temporal y clínica particular. Para nuestro estudio no ahondaremos en estos mecanismos.

JUSTIFICACIÓN

La encefalitis anti-NMDAR se presenta como un cuadro grave de síntomas psiquiátricos y neurológicos que requiere una alta sospecha diagnóstica para descartar alguna etiología diferente que oriente un tratamiento oportuno y prioritario para detener la gravedad del cuadro. Durante el abordaje, en el escenario clínico real los médicos contamos con criterios clínicos como banderas amarillas y distintas herramientas como la Imagen de Resonancia Magnética en donde se observan anomalías sobre todo en cortezas límbicas y paralímbicas hasta en un 35% (Titulaer et al 2017). Sin embargo durante la práctica clínica en este instituto nos hemos percatado de que en nuestra población de casos definitivos existe realce paquimeningeo. Este último hallazgo ha sido descrito en algunos estudios como raro (5-14%) (Titulaer et al 2017; Dalmau et al 2017; Irani et al 2018) y le han prestado mínima atención. Lo anterior es muy importante debido a la necesidad de atender rápidamente la enfermedad con terapia específica para evitar un desenlace severo. Durante el abordaje el realce meníngeo puede confundir el diagnóstico clínico, orientando a un problema infeccioso y descartando el problema autoinmune.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de reforzamiento meníngeo en pacientes del INNN con encefalitis anti-NMDA definitiva?

HIPÓTESIS

Hipótesis alterna

Existe diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de realce paquimeníngeo entre pacientes con diagnóstico definitivo de encefalitis autoinmune con determinación de anticuerpos anti-NMDA positiva en comparación con pacientes con sospecha de encefalitis autoinmune con determinación de anticuerpos anti-NMDA negativa.

Hipótesis nula

No existe diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de realce paquimeníngeo anormales entre pacientes con diagnóstico definitivo de encefalitis autoinmune con determinación de anticuerpos anti-NMDA positiva en comparación con pacientes con sospecha de encefalitis autoinmune con determinación de anticuerpos anti-NMDA negativa.

OBJETIVOS

a) GENERAL

Determinar la frecuencia de anomalías estructurales por resonancia magnética en cuerpos mamilares, cíngulo, lóbulo temporal medial y fórnix en pacientes con encefalitis anti-NMDAR definitiva en comparación con la frecuencia de este hallazgo en pacientes con sospecha de encefalitis autoinmune que tuvieron determinación negativa de anticuerpos en Lcr.

b) ESPECIFICOS

Determinar la frecuencia de reforzamiento paquimeníngeo en pacientes con encefalitis anti-NMDAR definitiva en comparación con la frecuencia de este hallazgo en pacientes con sospecha de encefalitis autoinmune que tuvieron determinación negativa de anticuerpos en Lcr.

METODOLOGÍA

Diseño.

Se realizó un estudio anidado de casos y controles en una cohorte de pacientes con sospecha de encefalitis autoinmune tratados en el NINN (Protocolo nº: 118/19).

Pacientes.

La población de estudio incluyó a todos los pacientes ingresados de octubre de 2013 a febrero de 2021 en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México (INN), que cumplieran con los criterios de probable ANMDARE según Graus et al., o que tuvieran un primer episodio psicótico en presencia de banderas rojas para sospechar esta entidad (Graus et al., 2016b; Herken & Prüss, 2017). Entre las banderas rojas, se incluyeron los antecedentes de pródromos gripales, la aparición rápida de síntomas

psicóticos o catatonía, las convulsiones, el delirio, la disfunción autonómica grave, la afasia, la amnesia y los movimientos anormales diferentes a los característicos de la catatonía (Pollak et al., 2019). El muestreo fue consecutivo según los criterios de inclusión y exclusión. Inicialmente, se seleccionaron todos los pacientes que presentaban las características mencionadas anteriormente.

Determinación de anticuerpos anti-NMDAR.

Al ingreso, se tomó una muestra de LCR de todos los pacientes para buscar anticuerpos contra la subunidad NR1 del receptor de glutamato N-metil-D-aspartato, que fueron procesados en Labco Nous Diagnostics, Barcelona, España, con inmunohistoquímica de cerebro de rata y ensayos celulares con células que expresan NMDA. Los resultados de los anticuerpos anti-NMDAR en LCR se recibieron entre 4 y 8 semanas después de la toma de muestras. Las pruebas de VIH, adenosina deaminasa en LCR y bacterias (incluidos los cultivos de *M. tuberculosis* y *Cryptococcus neoformans*), las pruebas de enfermedades autoinmunes sistémicas (ADN antidoble, anticuerpos antinucleares, anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos, anticuerpos antibeta 2 glicoproteína y anticuerpos antifosfolípidos) y la enfermedad tiroidea se realizaron al ingreso y fueron negativas en todos los pacientes. Los resultados de la PCR del LCR para el herpes simple tipo 1 y 2, el citomegalovirus, el virus de Epstein-Barr, la varicela zoster, el herpes humano tipo 6, 7 y 8, el enterovirus, el toxoplasma, el parvovirus B19 y el virus de la coriomeningitis linfocítica también fueron negativos en el episodio actual de todos los pacientes, por lo que se excluyen razonablemente otros trastornos. No se incluyeron otros anticuerpos relacionados con la encefalitis autoinmune debido a la falta de disponibilidad en nuestro instituto.

Con los resultados de las pruebas de anticuerpos del LCR, los pacientes fueron separados en dos grupos. Por un lado, los pacientes fueron diagnosticados como ANMDARE definitivo cuando se detectaron anticuerpos NMDAR positivos en LCR (grupo de anticuerpos NMDAR positivos). Por otro lado, los pacientes con sospecha de ANMDARE pero con anticuerpos NMDAR negativos en LCR (grupo de anticuerpos NMDAR negativos).

Variables sociodemográficas y clínicas.

Se recogieron los datos sociodemográficos y las variables clínicas relevantes, incluyendo los síntomas psiquiátricos y cognitivos, las alteraciones del habla, los signos motores, las convulsiones, la alteración del nivel de conciencia, el desequilibrio autonómico, la hipoventilación y otros que surgieron en nuestros sujetos durante su ingreso, su estancia en el hospital y al alta.

Se obtuvieron análisis citoquímicos del LCR y EEG en todos los pacientes. Se obtuvo una resonancia magnética cerebral en 98 pacientes con ANMDARE definitivo y en 54 pacientes con anticuerpos NMDAR negativos. Un técnico experimentado obtuvo los datos de la RMN dentro de las 1-2 semanas del inicio de la enfermedad. Todas las RMN se realizaron tras la punción lumbar utilizando una RMN MAGNETOM Skyra-Siemens de 3T, se incluyeron imagen axial ponderada en T2 (T2WI), imagen ponderada en T1 (T1WI) e imagen de recuperación de inversión atenuada por líquido (Flair). Los estudios con contraste se obtuvieron con Gadoteridol intravenoso. Un neurorradiólogo experto realizó una evaluación sistemática de todas las RM cerebrales con un formato de recogida de datos y con cegamiento respecto a la clasificación de los pacientes. El formato de recogida de imágenes de resonancia magnética cerebral incluye la presencia de anomalías en las siguientes áreas: amígdala cerebral, cortezas parahipocámpales, cortezas cinguladas (anterior, media y posterior), cuerpos

mamilares, tálamo, núcleo accumbens, fórnix, cortezas prefrontal, parietal, temporal y occipital, y meninges. Además, se puntuó la escala de atrofia temporal medial y la escala de atrofia cortical generalizada en todos los pacientes.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se procedió al análisis de los datos mediante estadística inferencial.

Los pacientes con anticuerpos anti-NMDAR positivos en LCR se clasificaron como encefalitis autoinmune anti-NMDAR definitivo (grupo anti-NMDAR positivo), y los pacientes con anticuerpos anti-NMDAR negativos integraron el grupo anti-NMDAR negativo.

Se obtuvieron estadísticas descriptivas, así como un análisis bivariado para comparar ambos grupos, con el uso de pruebas no paramétricas chi-cuadrado a fin de determinar si existe diferencia estadísticamente significativa entre la frecuencia del reforzamiento meníngeo, de dos grupos independientes; pacientes con sospecha de encefalitis autoinmune con reactividad anti-NMDA positiva y con anti-NMDA negativo. Además se determinó la diferencia de frecuencia de anomalías estructurales en el imagen de resonancia magnética entre los grupos.

El análisis de los datos se realizó con el programa informático SPSS (versión 21). Para las variables cualitativas se obtuvieron valores absolutos y proporciones. Las variables cuantitativas se describieron según las medidas de tendencia central y su respectiva medida de dispersión. Se obtuvieron pruebas de normalidad (prueba de Kolmogorov Smirnov) para las variables cuantitativas. Para el análisis posterior, se utilizó la estadística inferencial, mediante la prueba chi-cuadrado de Pearson o la prueba de Fisher para las variables categóricas, y la prueba t o la prueba de Mann Whitney para las variables continuas.

Grupos independientes	Variable categórica
anti-NMDA positiva	Anormalidad estructural presente
anti-NMDA negativo	Anormalidad estructural presente

RESULTADOS

Características sociodemográficas y clínicas.

Entre octubre de 2013 y febrero de 2021 a un total de 152 individuos con sospecha diagnóstica de ANMDARE ingresaron en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. De estos pacientes, 98 tenían anticuerpos NMDAR positivos en LCR y cumplían los criterios diagnósticos actuales de encefalitis NMDAR definitiva. Mientras tanto, 54 individuos con sospecha inicial de ANMDARE tenían anticuerpos negativos para esta enfermedad. Los pacientes con ANMDARE definitivo eran significativamente más jóvenes, presentaban más convulsiones y movimientos anormales, y tenían una

estancia hospitalaria más larga que los pacientes sin anticuerpos anti-NMDAR en LCR. Además, las anomalías en el LCR (59,2 frente a 32,5%) y en el EEG (81,6% frente a 51,9%) fueron significativamente más frecuentes en el grupo con ANMDARE definitivo. Las características sociodemográficas y clínicas básicas de ambos grupos se muestran en la tabla 1.

Características sociodemográficas y clínicas básicas en pacientes con ANMDARE definitivo y pacientes con anticuerpos NMDAR negativos en LCR.

<i>Características sociodemográficas y clínicas</i>	<i>Positivo anti-NMDAR (n=98)</i>	<i>Anti-NMDAR Negativo (n=54)</i>	<i>valor p</i>
<i>Edad en años</i>	24.5 (SD 5,95)	30 (SD 14.68)	<0.001
<i>Femenino</i>	50 (45.5 %)	35 (55,6%)	0.211
<i>Síntomas cognitivos y conductuales</i>	94 (95.9 %)	49 (90.7%)	0.174
<i>Convulsiones</i>	70 (71.4%)	18 (33.3%)	<0.001
<i>Síndrome catatónico</i>	87 (79.1%)	41 (66.1%)	0.178
<i>Movimientos anormales</i>	60 (54.5%)	15 (24.2%)	<0.001
<i>Teratoma</i>	10(10.2%)	1(1.9%)	0.098
<i>Requerimiento de terapia intensiva</i>	31(31.6%)	12(22.2%)	0.122
<i>Fallecimiento hospitalario</i>	6 (6.1%)	0	0.090
<i>Duración del internamiento</i>	95 (SD49.41)	51(SD 29.37)	0.002

Tabla .- Refuerzo meníngeo en Imagen de Resonancia Magnética contrastada T1 de pacientes con Encefalitis anti-NMDA hospitalizados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México

	Pacientes con anticuerpos anti-NMDA (+)	Pacientes con anticuerpos anti-NMDA (-)	Chi cuadrada de Pearson	p
<i>Refuerzo meníngeo en resonancia magnética cerebral contrastada T1</i>	(n= 60, 61%)	(n= 22, 40%).	5.8	0.015

Tabla.- Anormalidades en Imagen de Resonancia Magnética de pacientes con Encefalitis anti-NMDA hospitalizados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México

Anormalidades estructurales por resonancia magnética	Pacientes con anticuerpos anti-NMDA (+) (n=98)	Pacientes con anticuerpos anti-NMDA (-) (n=54)	Chi cuadrada de Pearson	p
Reforzamiento meníngeo	60 (61,2%)	22 (40,7%)	5,8	0,015
Anormalidad Lóbulo Temporal Medial	67 (63,2%)	26 (43,4%)	6,142	0,013
Anormalidad en Corteza del Cíngulo	55 (51,9%)	22 (37,3%)	3,246	0,072
Anormalidad en Corteza Insular	44 (41,5%)	20 (33,3%)	1,081	0,298
Anormalidad en Cuerpos Mamilares	17 (16,0%)	8 (13,3%)	0,219	0,640
Anormalidad en Fórnix	14 (13,2%)	2 (3,3%)	4,289	0,038

Hallazgos de la resonancia magnética cerebral.

Tras la evaluación de un neurorradiólogo experto ciego al diagnóstico del paciente, el 88,8% de los pacientes con ANMDARE mostraron al menos una anomalía estructural en la RM, en comparación con el 77,8% del grupo de control ($p=0,97$). Sesenta pacientes (61%) con encefalitis ANMDARE definida mostraron realce meníngeo en comparación con el 40% de los pacientes con anticuerpos anti-NMDAR negativos en LCR ($p = 0,015$). Asimismo, las anomalías de los lóbulos temporales mediales y del fórnix se observaron con mayor frecuencia en la ANMDARE definida. La Tabla 2 muestra las anormalidades estructurales observadas en diferentes estructuras cerebrales tanto en pacientes con ANMDARE como en pacientes con anticuerpos anti-NMDAR negativos en LCR.

Hallazgos de la RM cerebral y resultados en ANMDARE.

En nuestro estudio, los hallazgos de la RM cerebral, incluyendo el realce meníngeo y las anormalidades del lóbulo temporal medial en pacientes con ANMDARE, no se asociaron con peores resultados o con diferentes características clínicas en comparación con los pacientes sin anormalidades claras en la RM. Los pacientes con ANMDARE definido y realce meníngeo no se diferenciaron significativamente de los pacientes con ANMDARE sin realce de las meninges.

DISCUSIÓN

El ANMDARE es un trastorno inmunomediado bien reconocido con síntomas neuropsiquiátricos prominentes (Dalmau et al., 2019). En este estudio, se incluyeron 98 pacientes con ANMDARE en los que se identificó la presencia de hallazgos de resonancia magnética cerebral y se compararon con 54 pacientes con presentaciones clínicas que eran similares a ANMDARE. Los pacientes con ANMDARE mostraron anomalías en la RM cerebral con una frecuencia significativamente mayor en los lóbulos temporales mediales y el fórnix. Sin embargo, el hallazgo más llamativo de nuestro estudio fue la alta frecuencia de realce meníngeo en los pacientes con ANMDARE, que no han sido reportados en estudios anteriores. La figura 1 muestra un ejemplo de realce meníngeo observado en ANMDARE.

Figura 1. Panel A. RMN con contraste en T1 de un paciente con ANMDARE sin realce paquimeníngeo. Panel B. Resonancia magnética con contraste en T1 de un paciente con ANMDARE y realce paquimeníngeo. Las flechas blancas muestran un engrosamiento continuo de la duramadre caracterizado por un intenso realce del contraste tras la administración de material de contraste localizado en el tentorium cerebelli, ambos hemisferios cerebrales y el falx cerebral.

Hallazgos anormales en la RM cerebral en ANMDARE

Estudios previos en ANMDARE sugieren que los hallazgos anormales en la RM cerebral están presentes sólo en el 23-53% de los pacientes (Irani et al., 2010; Titulaer et al., 2013). Titulaer et al., en la cohorte más grande de pacientes con ANMDARE hasta ahora reportada, encontraron que sólo el 33% de los pacientes tenían resonancias magnéticas cerebrales anormales al inicio de la enfermedad (Titulaer et al., 2013). En una cohorte más pequeña de 44 pacientes con ANMDARE, Irani et al. encontraron que las imágenes cerebrales eran normales en 39/44 (89%) en las RM iniciales y seguían siendo normales en 34/44 (77%) en las RM posteriores (Irani et al., 2010). Más recientemente, Wang et al., en una cohorte china de 106 pacientes con ANMDARE encontraron que 54 (50,9%) tenían hallazgos anormales o atípicos en la resonancia magnética cerebral, pero solo 20 (37%) mostraron señales de hiperintensidad en las secuencias T2 o de recuperación de inversión atenuada por fluidos (FLAIR) principalmente en las cortezas límbicas y paralímbicas (Wang et al., 2018). Los otros 34 pacientes mostraron hallazgos "atípicos" como realce meníngeo, cuernos temporales agrandados de los ventrículos laterales, lesiones hipofisarias, lesiones corticales y de sustancia blanca periventricular no específicas (Wang et al., 2018).

En nuestro estudio, 87 de 98 pacientes con ANMDARE (88,8%) mostraron al menos una anomalía estructural en la RM cerebral. Esta frecuencia sorprendentemente alta de anomalías en la RM cerebral encontrada en nuestro estudio podría estar relacionada con la evaluación sistemática realizada por un neurorradiólogo experto ciego a la historia clínica de todos los pacientes. Sin embargo, no encontramos ninguna correlación clínica con los hallazgos de la RM.

Realce paquimeníngeo en el ANMDARE

El realce paquimeníngeo tiene probablemente mecanismos patogénicos inflamatorios. Aquí, en realidad esto es desconocido. La paquimeninge donde la barrera hematoencefálica está ausente, puede ser uno de los sitios iniciales de inflamación en ANMDARE. (Irani et al. 2014, Suzuki et al., 2013)

Debido a su rareza, la PE ha sido raramente descrita en ANMDARE. La mayoría de las revisiones sobre encefalitis autoinmune no consideran el realce meníngeo como un hallazgo de la RM observado en esta población; otros sólo lo consideran un hallazgo "raro" (Abboud et al., 2021). Sin embargo, sólo unos pocos estudios han tenido en cuenta este hallazgo. Por ejemplo, Dalmau et al., en un estudio que incluyó a 100 pacientes con ANMDARE encontraron que 14 pacientes tenían un contraste mejorado de las meninges superpuestas (Dalmau et al., 2008). Del mismo modo, en 106 pacientes con ANMDARE, Wang et al., encontraron sólo 5 casos de realce meníngeo y lo consideraron entre los hallazgos atípicos en las resonancias cerebrales de estos pacientes (Wang et al., 2018). De forma diferente, en nuestro estudio encontramos una prevalencia mucho mayor de realce paquimeníngeo: 60 de 98 pacientes con ANMDARE tenían este hallazgo cuando fueron evaluados por un neurorradiólogo ciego. Es crucial recordar que, aunque el realce paquimetálico suele sugerir diferentes etiologías, también se ha visto en el ANMDARE y no es un hallazgo tan raro como se ha sugerido previamente. La Tabla 3 muestra los diferentes estudios que han reportado la presencia de PE en el ANMDARE.

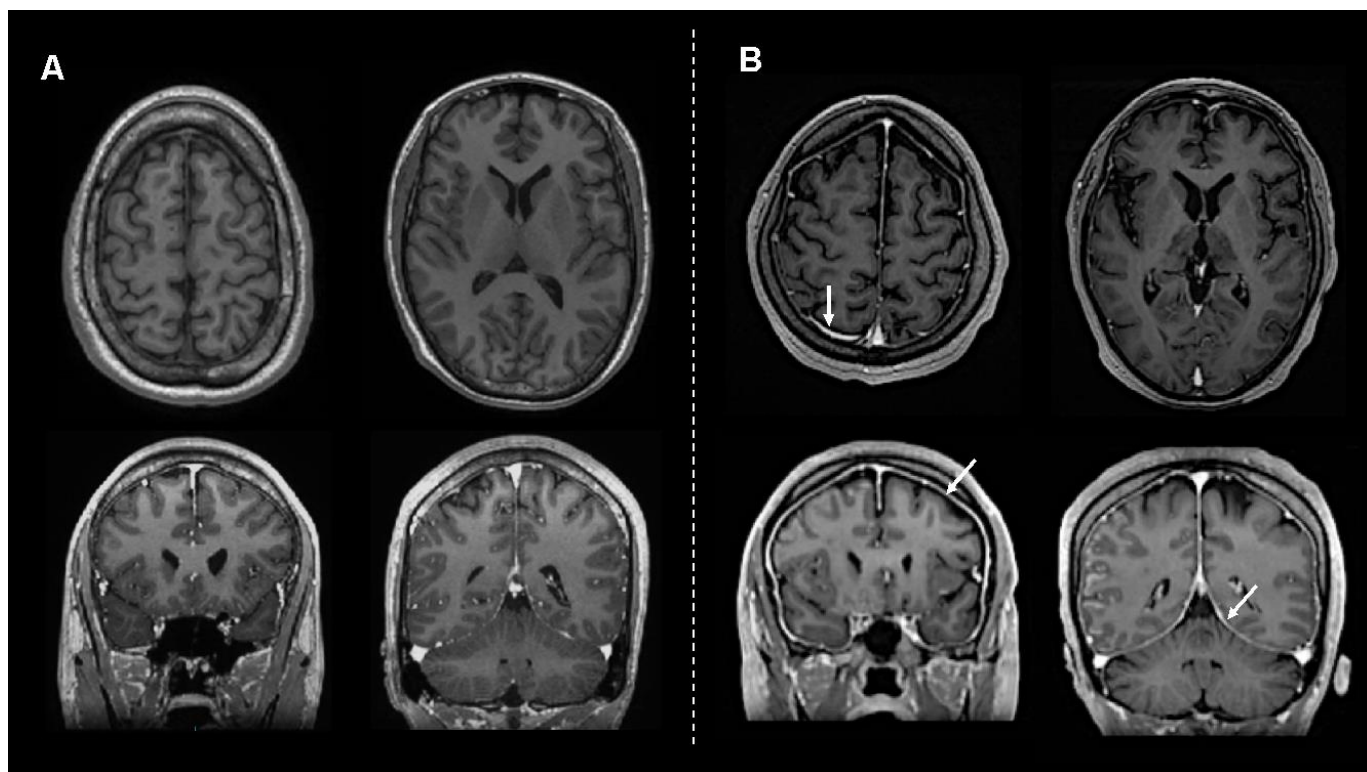


Figura 1. Panel A. RMN con contraste en T1 de un paciente con ANMDARE sin realce paquimeníngeo. Panel B. Resonancia magnética con contraste en T1 de un paciente con ANMDARE y realce paquimeníngeo. Las flechas blancas muestran un engrosamiento continuo de la duramadre caracterizado por un intenso realce del contraste tras la administración de material de contraste localizado en el tentorium cerebelli, ambos hemisferios cerebrales y el falx cerebral.

¿Cuáles son las estructuras cerebrales más frecuentemente comprometidas en ANMDARE?

De forma similar a nuestro estudio, la mayoría de los análisis previos de la RM cerebral de pacientes con ANMDARE han encontrado que las áreas cerebrales más comprometidas son las relacionadas con las cortezas límbica y paralímbica. Sin embargo, cuando las anormalidades evidentes en las imágenes suelen ser leves y no están relacionadas con los síntomas clínicos, lo que ha sido nominado como una paradoja clínica-radiológica. Wang et al., encontraron hiperintensidad de señal T2 o FLAIR principalmente en el hipocampo, las cortezas cerebelosas y cerebrales, la corteza de la ínsula y los ganglios basales (Wang et al., 2018). Sin embargo, Zhang et al., encontraron que las lesiones del hipocampo eran el hallazgo anormal más común de la RM en el ANMDARE y que estas se asociaban con un mal resultado (Zhang et al., 2018). Esto coincide con nuestros hallazgos, dado que las lesiones de los lóbulos temporales mediales fueron los hallazgos de RM más frecuentes en nuestra sample: el 63,3% de los pacientes con ANMDARE tenían al menos una anormalidad en los lóbulos temporales mediales. Sin embargo, éstas no se correlacionaron con la gravedad de la enfermedad ni con un mal pronóstico de los pacientes.

CONCLUSIÓN

En resumen, nuestro estudio destaca la alta frecuencia de realce paquimeníngeo en el ANMDARE, un hallazgo de imagen que ha sido subestimado previamente. En el escenario clínico adecuado, la presencia de realce paquimeníngeo no debe hacer que el clínico tratante considere una etiología diferente, sino que, por el contrario, creemos que debe aumentar la sospecha diagnóstica de ANMDARE. Sin embargo, son necesarios más estudios para corroborar nuestros hallazgos y sus implicaciones en la práctica clínica.

Puntos fuertes y limitaciones

El hecho de haber cegado a un neurorradiólogo experto para las valoraciones de las resonancias cerebrales de nuestros pacientes permite una evaluación menos sesgada. Además, una evaluación sistemática evita que se pierdan puntos importantes que podrían pasarse por alto en un examen casual. Por otro lado, en nuestro estudio el grupo de comparación era bastante heterogéneo y no contamos con el tamaño de muestra suficiente para realizar un análisis multivariante. Sin embargo, nuestros resultados forman parte de un escenario clínico real en el que el uso de los criterios de Graus, y el concepto de factores clave (banderas rojas y amarillas) permite identificar casos de ANMDARE que podrían ser clasificados erróneamente como un trastorno psiquiátrico primario o un cuadro inflamatorio de origen infeccioso. Debemos considerar que la falta de acceso a los servicios especializados en México podría aumentar el retraso entre el inicio de los síntomas y el ingreso a la atención médica especializada, lo que llevaría a formas más severas de encefalopatía y, por lo tanto, a una expresión clínica más grave.

REFERENCIAS

- Abboud, H., Probasco, J. C., Irani, S., Ances, B., Benavides, D. R., Bradshaw, M., ... Alliance, A. E. (2021). *Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management*. 1–12. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-325300>
- Dalmau, J., Armangué, T., Planagumà, J., Radosevic, M., Mannara, F., Leypoldt, F., ... Graus, F. (2019). An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *The Lancet Neurology*. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30244-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30244-3)
- Dalmau, J., Gleichman, A. J., Hughes, E. G., Rossi, J. E., Peng, X., Lai, M., ... Lynch, D. R. (2008). Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *The Lancet Neurology*, 7(12), 1091–1098. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70224-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70224-2)
- Dalmau, J., Lancaster, E., Martinez-hernandez, E., Rosenfeld, M. R., & Balice-gordon, R. (2011). Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *The Lancet Neurology*, 10(1), 63–74. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70253-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70253-2)
- Gable, M. S., Sheriff, H., Dalmau, J., Tilley, D. H., & Glaser, C. A. (2012). The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the california encephalitis project. *Clinical Infectious Diseases*, 54(7), 899–904. <https://doi.org/10.1093/cid/cir1038>
- Graus, F., Titulaer, M. J., Balu, R., Benseler, S., Bien, C. G., Cellucci, T., ... Dalmau, J. (2016a). A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet Neurology*, Vol. 15. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9)
- Graus, F., Titulaer, M. J., Balu, R., Benseler, S., Bien, C. G., Cellucci, T., ... Dalmau, J. (2016b). A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet Neurology*, 15(4), 391–404. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9)
- Herken, J., & Prüss, H. (2017). Red flags: Clinical signs for identifying autoimmune encephalitis in psychiatric patients. *Frontiers in Psychiatry*, 8(FEB), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00025>
- Irani, S. R., Bera, K., Waters, P., Zuliani, L., Maxwell, S., Zandi, M. S., ... Vincent, A. (2010). *temporal progression of clinical and non-paraneoplastic disorder of both sexes*. <https://doi.org/10.1093/brain/awq113>
- Pollak, T., Lennox, B., Müller, S., Benros, M., Prüss, H., Elst, Tebartz van, L., ... Bechter, K. (2019). Autoimmune psychosis: an international consensus on an approach to the diagnosis and management of psychosis of suspected autoimmune origin. *Lancet Psychiatry*, 30290-30291. [https://doi.org/doi:10.1016/S2215-0366\(19\)30290-1](https://doi.org/doi:10.1016/S2215-0366(19)30290-1)
- Titulaer, M. J., McCracken, L., Gabilondo, I., Armangué, T., Glaser, C., Iizuka, T., ... Dalmau, J. (2013). Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: An observational cohort study. *The Lancet Neurology*, 12(2), 157–165. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70310-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70310-1)
- Wang, R., Lai, X. hui, Liu, X., Li, Y. J., Chen, C., Li, C., ... Hong, Z. (2018). Brain magnetic resonance-imaging findings of anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: a cohort follow-up study in Chinese patients. *Journal of Neurology*, 265(2), 362–369. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8707-5>

Zhang, X. T., Duan, X. Y., Ye, X. J., Xu, X. W., Shu, X. N., Wang, X. C., ... Liu, X. Y. (2018). *Brain MRI Characteristics of Patients with Anti- N -Methyl-D- Aspartate Receptor Encephalitis and Their Associations with 2-Year Clinical Outcome*. 1–6.

Suzuki, H., Kitada, M., Ueno, S. et al. Anti-NMDAR encephalitis preceded by dura mater lesions. *Neurol Sci* 34, 1021–1022 (2013). <https://doi.org/10.1007/s10072-012-1169-8>

Irani SR, Bera K, Waters P et al (2010) N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain* 133(Pt6):1655–1667

Jia, H., Xie, X., Qi, F., Wang, L., Wang, L., & Che, F. (2019). Anti-NMDAR encephalitis with simultaneous hypertrophic pachymeningitis in a 68-year-old male: a rare case report. *BMC neurology*, 19(1), 215. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1444-x>