

Encefalitis progresiva por anticuerpos anti-DPPX: un caso con buena respuesta al tratamiento con rituximab

Gabriel Valero-López^a, José J. Martín-Fernández^a, Rocío Hernández-Clares^a, Ana E. Baidez-Guerrero^a, Eugenia Martínez-Hernández^b

^a Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. ^b Servicio de Neurología. Hospital Clínic. Barcelona, España.

Correspondencia: Dr. Gabriel Valero López. Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Ctra. Madrid-Cartagena, s/n. E-30120 El Palmar (Murcia).

E-mail: gabivalopez@gmail.com

Parte de este trabajo se presentó como póster en la reunión anual de la Sociedad Española de Neurología de 2016.

Aceptado tras revisión externa: 06.07.17.

Cómo citar este artículo: Valero-López G, Martín-Fernández JJ, Hernández-Clares R, Baidez-Guerrero AE, Martínez-Hernández E. Encefalitis progresiva por anticuerpos anti-DPPX: un caso con buena respuesta al tratamiento con rituximab. *Rev Neurol* 2017; 65: 525-6.

© 2017 Revista de Neurología

Las encefalitis autoinmunes son una patología compleja que en los últimos 10 años ha vivido una auténtica revolución al describirse un gran número de antígenos, anticuerpos y los mecanismos patógenos de éstos. Este avance ha permitido describir una serie de entidades clínicas que ha permitido una mejora del abordaje diagnóstico y terapéutico de estas patologías [1].

Un ejemplo de este avance fue el descubrimiento en 2013 [2] de un anticuerpo contra una proteína de superficie neuronal, la glucoproteína dipeptidil peptidasa de tipo 6 (DPPX). Se trata de una subunidad Kv4.2 de canales de potasio, presente en la región cortical, cerebelo, troncoencéfalo y plexo mientérico [3,4], que participa en la conductancia y la excitabilidad neuronales. Este anticuerpo se descubrió en pacientes con un cuadro clínico progresivo de agitación, confusión, deterioro cognitivo, hiperexcitabilidad, crisis y afectación cerebelosa, precedidos en la mayoría de los pacientes por diarrea y pérdida de peso. Posteriormente, en 2014, se describió otra forma de presentación que se caracterizaba por un cuadro de encefalomiелitis progresiva con rigidez y mioclonía [5], clásicamente relacionada con la presencia de anticuerpos anti-GAD.

Se realiza una descripción clínica del abordaje diagnóstico y respuesta al tratamiento de una paciente con el diagnóstico de esta entidad.



Figura. Resonancia magnética cerebral, secuencia sagital en T₁: leve atrofia cerebelosa inespecífica.

Mujer de 37 años, sin antecedentes personales ni familiares de interés hasta 2008, cuando inició un cuadro de alteración conductual progresiva con aislamiento social, apatía, escasez del lenguaje, consumo de alcohol y alteración de la conducta alimentaria, alternando anorexia y bulimia, precedidos de pérdida de peso y episodios frecuentes de diarrea. En un primer momento, el cuadro clínico se interpretó como patología psiquiátrica, e ingresó en dos ocasiones a cargo de psiquiatría. En los siguientes años se añadieron al cuadro mioclonías y alteración progresiva de la marcha, motivo por el que requirió ingreso hospitalario en septiembre de 2013.

En ese momento, la paciente presentaba un deterioro cognitivo de perfil frontosubcortical, con marcada apraxia premotora-prefrontal, apatía, abulia, déficit de atención mantenido con deterioro de la capacidad de aprendizaje y de planificación. Llamaba la atención la presencia de disartria espástica, apraxia de la mirada con nistagmo y una actitud distónica cervical y distal en las extremidades. Junto con este cuadro presentaba mioclonías espontáneas y reflejas a estímulos táctiles y auditivos, reflejos vivos y simétricos, y respuesta cutaneoplantar extensora bilateral. El cuadro clínico se completaba con un síndrome cerebeloso que incluía dismetría y disidiadococinesia de predominio izquierdo, con una marcha difícil por ataxia axial y cierto componente apráxico. No presentaba signos de rigidez, parestias ni alteración sensitiva.

Se realizó un estudio exhaustivo que incluyó analítica, punción lumbar (leucocitos, 3; glucosa, 58 mg/dL; proteínas, 30,2 mg/dL), estudio de bandas oligoclonales, el cual fue negativo, resonancia magnética cerebral (Figura), tomografía cerebral simple por emisión de fotón único, potenciales evocados somatosensoriales y visuales, electromiografía, electroencefalograma, serologías, marcadores tumorales, estudio de aminoácidos y ácidos grasos en la orina, cuantificación de vitamina E, estudio del cromosoma X frágil, biopsia intestinal, muscular y de la glándula sudorípara, estudio de autoinmunidad, incluidos anticuerpos antineuronales, anti-tiroideos y antitransglutaminasa. Se realizó un estudio genético para descartar heredoataxias espinocerebelosas. Salvo la resonancia magnética cerebral, que mostró una leve atrofia cerebelosa, el resto del estudio no mostró hallazgos significativos. Ante estos resultados se procedió al alta con tratamiento sintomático para las mioclonías.

En los siguientes 18 meses, el cuadro clínico empeoró progresivamente, en especial de la marcha, que no podía realizar sin ayuda, y quedó dependiente para la mayoría de las actividades básicas. Asimismo, apareció una alteración del patrón del sueño con pesadillas frecuentes e insomnio junto con urgencia miccional y un mayor deterioro cognitivo. Ante el deterioro progresivo se decidió un nuevo ingreso, y se realizó una nueva punción lumbar, en la que se obtuvo líquido cefalorraquídeo sin pleocitosis ni aumento de proteínas (leucocitos, 3; glucosa, 60 mg/dL; proteínas, 29,5 mg/dL), pero en la cual se detectó la presencia de anticuerpos anti-DPPX posteriormente confirmados también en el suero. Se inició inmunoterapia con pulsos de metilprednisolona, 1 g/día por vía intravenosa durante cinco días, y un ciclo de inmunoglobulinas intravenosas, 25 g/día durante cinco días, sin apenas cambios, por lo que se decidió continuar con rituximab, en dosis de 375 mg/m² ajustados a la superficie corporal. En la revisión siguiente a los cuatro meses del primer ciclo de rituximab, la paciente presentaba una mejoría tanto cognitiva como de las mioclonías, especialmente destacable la de la marcha, que ya podía realizar sin apoyos, junto con una estabilización del resto del cuadro. Actualmente la paciente deambula sin problemas, han desaparecido las mioclonías, existe una marcada mejoría cognitiva y ha recuperado la independencia para las actividades básicas de la vida diaria.

El caso presentado comparte las características clínicas principales descritas por Boronat et al [2] en 2013 en la primera descripción de la enfermedad, como son la hipereplexia, las mioclonías, la ataxia cerebelosa, el deterioro cognitivo, la alteración del sueño REM, así como diarreas y pérdida de peso, que preceden al resto de los síntomas neurológicos. La relación de este cuadro clínico característico con la presencia de anticuerpos anti-DPPX se confirmó en series posteriores [6,7]. Hasta el momento se han descrito 39 casos en la bibliografía.

Consideramos un aspecto destacado de nuestro caso su evolución lenta y progresiva, con un inicio de la clínica predominantemente psiquiátrico. La mayoría de los síntomas neurológicos típicos asociados al cuadro no se presentaron hasta pasados más de cuatro años después del inicio de los primeros síntomas. Recientemente se ha publicado una serie de nueve pacientes [7] en la que se describe una mediana de ocho meses hasta el desarrollo del cuadro neurológico típico, si bien un caso tenía una evolución cronológica similar a la de nuestra paciente.

La normalidad de los resultados de las pruebas complementarias, especialmente en el estudio del líquido cefalorraquídeo, como sucedió en nuestro caso, parece ser algo frecuente, como recogen Tobin et al [6]. En su trabajo, de un total de 20 pacientes con anticuerpos positivos, sólo en tres se describieron hallazgos de inflamación en el líquido cefalorraquídeo y se encontraron hallazgos típicos de encefalitis. Algo similar sucede con las pruebas de imagen.

Como en muchas encefalitis autoinmunes, este cuadro se ha relacionado con neoplasias, concretamente con linfomas. En nuestro caso, un estudio descartó la presencia de neoplasias asociadas.

El diagnóstico diferencial que se planteó desde el primer ingreso comprendía las ataxias cerebelosas hereditarias, enfermedades degenerativas del espectro de las taupatías, déficit de vitamina E, enfermedades mitocondriales, infecciones (sífilis, *Mycoplasma*, enfermedad de Whipple, virus de la inmunodeficiencia humana), enfermedad de Wilson, enfermedad de Niemann-Pick de tipo C, otros trastornos por depósito y cuadros de naturaleza autoinmune, como tiroiditis de Hashimoto, afectación cerebelosa relacionada con celiaquía y otras encefalitis autoinmunes.

La encefalitis por anticuerpos anti-DPPX se engloba dentro de las encefalitis producidas por anticuerpos contra antígenos de superficie, en

las cuales existe una relación directa entre la acción del anticuerpo y la pérdida de función del antígeno con una respuesta inmunológica principalmente mediada por linfocitos B. Es sabido que las encefalitis de este tipo muestran con frecuencia una buena respuesta a la inmunoterapia [7,8].

Destacamos la respuesta de nuestra paciente al tratamiento de segunda línea con rituximab a pesar del tiempo de evolución de más de seis años, que consiguió una mejoría significativa tanto motora como cognitiva y de las mioclonías, con la correspondiente mejoría de su calidad de vida. Está descrita una buena respuesta a la inmunoterapia a pesar de años de evolución de la clínica [6-8].

Hoy en día, la evidencia acerca de estas enfermedades es mayor y algunos autores [9] proponen una actuación terapéutica rápida ante síntomas y signos que hagan sospechar una encefalitis autoinmune, como serían un cuadro subagudo de tres meses de alteración cognitiva —especialmente de la memoria de trabajo—, alteración conductual o síntomas psiquiátricos, junto con al menos otra focalidad o hallazgos sugestivos en pruebas complementarias una vez se hayan descartado otras causas razonables, todo ello sin esperar al resultado de la determinación de anticuerpos.

Creemos que este caso, que reúne los rasgos clínicos típicos asociados a esta entidad, pero con una evolución mucho más prolongada de lo habitual, con su buena respuesta a la inmunoterapia puede aportar información a una patología identificada hace unos pocos años y en la que aún existe una escasa experiencia.

Bibliografía

1. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigen-pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol* 2012; 8: 380-90.
2. Boronat A, Gelfand JM, Gresa-Arribas N, Jeong HY, Walsh M, Roberts K, et al. Encephalitis and antibodies to dipeptidyl-peptidase-like protein-6, a subunit of Kv4.2 potassium channels. *Ann Neurol* 2013; 73: 120-8.
3. Piegras J, Hölte M, Michel K, Li Q, Otto C, Drenckhahn C, et al. Anti-DPPX encephalitis. Pathogenic effects of antibodies on gut and brain neurons. *Neurology* 2015; 85: 890-7.
4. Stokin GB, Popovic M, Gelpi E, Kogoj A, Dalmau J, Graus F, et al. Neuropathologic features of anti-dipeptidyl-peptidase-like protein-6 antibody encephalitis. *Neurology* 2015; 84: 430-2.
5. Balint B, Jarius S, Nagel S, Haberkorn U, Probst C, Blöcker JM, et al. Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus: a new variant with DPPX antibodies. *Neurology* 2014; 82: 1521-8.

6. Tobin WO, Lennon VA, Komorowski L, Probst C, Cardy SL, Aksamit AJ, et al. DPPX potassium channel antibody: frequency, clinical accompaniments, and outcomes in 20 patients. *Neurology* 2014; 83: 1797-803.
7. Hara M, Ariño H, Petit-Pedrol M, Sabater L, Titulaer MJ, Martínez-Hernández E, et al. DPPX antibody-associated encephalitis: Main syndrome and antibody effects. *Neurology* 2017; 88: 1340-8.
8. Stoeck K, Carstens PO, Jarius S, Raddatz D, Stöcker W, Wildemann B, et al. Prednisolone and azathioprine are effective in DPPX antibody-positive autoimmune encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2: e86.
9. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien GB, Celluci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016; 15: 391-404.

Encefalopatía por virus herpes humano de tipo 6 en una paciente inmunocompetente occidental

Andrea Urtasun-Erburu, Sonia Aparici-Gonzalo, Virginia Ballesteros-Cogollos, Rubén Gómez-Fornell, Patricia Mahony-Anaya, Amparo Pérez-Tamarit, Miguel Tomás-Vila

Sección de Neuropediatría. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia, España.

Correspondencia: Dr. Miguel Tomás Vila. Sección de Neuropediatría. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Avda. Fernando Abril Martorell, 106. E-46026 Valencia.

E-mail: tomas_mig@gva.es

Aceptado tras revisión externa: 11.10.17.

Cómo citar este artículo: Urtasun-Erburu A, Aparici-Gonzalo S, Ballesteros-Cogollos V, Gómez-Fornell R, Mahony-Anaya P, Pérez-Tamarit A, et al. Encefalopatía por virus herpes humano de tipo 6 en una paciente inmunocompetente occidental. *Rev Neurol* 2017; 65: 526-8.

© 2017 Revista de Neurología

El virus herpes humano de tipo 6 (VHH-6) es un virus linfótrofo y citopático que infecta y se replica en los linfocitos T. Su patogenidad se basa en un mecanismo indirecto de respuesta inflamatoria sistémica en el sistema nervioso central. Existen dos subtipos de virus: el tipo A, hallado en África central, capaz de integrarse en el material genético del huésped, pero incapaz de provocar enfermedad, y el tipo B, patogénico y mundialmente ubicuo [1].

La clínica más frecuente de la infección primaria consiste en cuadros febriles inespecíficos. En un 20% de casos puede dar lugar a exantema súbito y extraordinariamente puede provocar hepatitis fulminante o síndrome hemofagocítico.

Desde el punto de vista neurológico, las manifestaciones más frecuentes son la convulsión