



**Fundació**  
La Marató de TV3  
XVI SIMPOSIUM  
Enfermedades minoritarias

## Espectro clínico y mecanismos celulares y sinápticos de las encefalitis autoinmunes sinápticas

**Dr. Josep Dalmau Obrador**

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer

**Dra. Rita Balice-Gordon**

School of Medicine. University of Pennsylvania. EE.UU.



## 1. Resumen del proyecto

Nuestro trabajo ha permitido definir una nueva categoría de encefalitis autoinmunes potencialmente letales pero que son curables si se reconocen y son tratadas. Los pacientes con estas enfermedades previamente eran diagnosticados de forma errónea, o no se sabía que presentaban un trastorno autoinmune tratable. Hemos demostrado que dichos pacientes presentan una respuesta caracterizada por la presencia de anticuerpos contra epítomos extracelulares de la superficie neuronal o receptores sinápticos. Postulamos, y desde entonces hemos demostrado en algunos casos, que los anticuerpos causan disfunción de los antígenos diana, provocando alteraciones en la transmisión sináptica y la excitabilidad neuronal. La identificación de los antígenos diana ha permitido desarrollar pruebas analíticas específicas que facilitan el diagnóstico definitivo de los pacientes y además ha propiciado el uso de un tratamiento adecuado con inmunoterapia. En este proyecto nos propusimos estudiar tres síndromes para los cuales teníamos evidencia de autoinmunidad pero no se habían identificado los anticuerpos específicos ni los antígenos diana (objetivo 1). También continuamos con el estudio de otras enfermedades autoinmunes nuevas identificadas previamente (objetivo 2). Y finalmente, investigamos el efecto de los anticuerpos de los pacientes en la función neuronal (objetivo 3).

## 2. Resultados

**Objetivo 1.** Determinación del espectro de síntomas y síndromes asociados a las encefalitis contra los receptores NMDA, AMPA y GABAB

Resumen global. Durante los tres años de proyecto hemos determinado el espectro de síntomas y síndromes asociados a las encefalitis contra receptores NMDA, AMPA y GABAB. Como se detalla a continuación, este trabajo ha permitido la descripción

clínica de estas tres enfermedades, facilitando un reconocimiento y diagnóstico rápido, así como guías para su tratamiento. Además, hemos caracterizado la respuesta inmune asociada y estamos desarrollando pruebas analíticas diagnósticas (nuevo objetivo del estudio). De forma destacable hemos mostrado que estas encefalitis autoinmunes no son infrecuentes y que representan un grupo en expansión de trastornos potencialmente tratables que deben incluirse en el diagnóstico diferencial de cualquier tipo de encefalitis[1,2].

Encefalitis contra receptor NMDA.

Nuestros estudios, incluyendo uno sobre 577 pacientes con encefalitis contra receptor NMDA[3], han establecido el espectro clínico de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y los factores pronósticos a largo plazo. También hemos caracterizado el espectro clínico, la respuesta al tratamiento y el pronóstico de la encefalitis contra receptor NMDA en población pediátrica y de edad avanzada[4-6].

También hemos demostrado, aunque es poco frecuente, que algunos pacientes pueden presentar síndromes parciales, tales como un debut psiquiátrico aislado[7]. En algunos de estos casos, los pacientes eran diagnosticados inicialmente de primer episodio psicótico o de esquizofrenia. Hemos descubierto un nuevo patrón de EEG específico para esta enfermedad denominado Extreme Delta Brush[8] y hemos estudiado diversos métodos para detectar los anticuerpos, definiendo las estrategias óptimas para su determinación [9,10].

El estudio de esta enfermedad nos ha permitido descubrir asociaciones clínico-inmunológicas nuevas. Por ejemplo, hemos encontrado que la encefalitis contra receptor NMDA puede ser desencadenada por una infección vírica previa por el virus herpes simple, resultando en un síndrome que antes era descrito como coreoatetosis posherpética no viral[11-15]. También hemos demostrado que los pacientes pueden presentar síndromes autoinmunes solapados, tales como la encefalitis anti-NMDA y

una enfermedad desmielinizante[16,17]. El reconocimiento de que estos dos trastornos pueden coexistir es importante porque el tratamiento y la respuesta de cada uno de ellos son diferentes.

Encefalitis contra receptor AMPA.

En 2009 describimos por primera vez esta enfermedad, principalmente asociada a cáncer, con crisis epilépticas, déficit de memoria y que afecta básicamente a mujeres adultas. Ahora hemos desarrollado un método de cribado perfeccionado para estos anticuerpos que facilita el diagnóstico[18]. La identificación de casos adicionales indica que el cuadro clínico es más amplio y que aunque afecta más a mujeres, puede manifestarse excepcionalmente en jóvenes y hombres.

Encefalitis contra receptor GABAB.

En 2010 reportamos por primera vez esta encefalitis en 10 pacientes. Ahora hemos estudiado más casos y publicado los hallazgos de 20 de ellos[19]. Este trabajo ha confirmado que el receptor GABAB es un antígeno de encefalitis límbica paraneoplásica o no paraneoplásica y ha expandido el fenotipo de este síndrome incluyendo ataxia, opsomieloclonía y estatus epiléptico. Hemos mostrado además que el pronóstico a largo plazo viene determinado por la presencia de un tumor. Nuestros estudios han ayudado al reconocimiento de esta enfermedad, circunstancia importante porque los pacientes responden habitualmente al tratamiento.

**Objetivo 2.** Identificar autoantígenos nuevos en los subgrupos de pacientes con las encefalitis que se indican a continuación, utilizando métodos altamente sensibles para anticuerpos contra proteínas de la superficie neuronal:

-Encefalitis límbica no paraneoplásica.

-Síndromes neuropsiquiátricos rápidamente progresivos y síndromes autísticos con pleocitosis en LCR.

-Encefalitis de tronco/cerebelitis con opsomioclonía y otros trastornos oculomotores.

**Resumen global.** Hemos identificado un nuevo autoantígeno asociado a uno de los subgrupos indicados (encefalitis límbica no paraneoplásica) que condujo a la descripción de una encefalitis autoinmune desconocida previamente (encefalitis anti-DPPX). Hemos encontrado que los pacientes del segundo grupo (síndromes neuropsiquiátricos o autísticos rápidamente progresivos con pleocitosis en LCR) tienen con frecuencia una encefalitis contra receptor NMDA de presentación atípica. Por último, hemos mostrado que los pacientes del tercer subgrupo (encefalitis de tronco/cerebelitis con opsomioclonía y otros trastornos oculomotores) son a menudo mujeres jóvenes con teratoma de ovario, sin anticuerpos detectables y que este síndrome responde a inmunoterapia. De forma adicional, hemos descubierto varios síndromes autoinmunes nuevos, como se detalla a continuación. En resumen, al completar este objetivo, así como el objetivo 1, hemos provisto a los médicos de descripciones clínicas detalladas que les ayudan a reconocer estas enfermedades autoinmunes que responden a tratamiento, así como de pruebas diagnósticas específicas.

#### Nuevas encefalitis autoinmunes descubiertas en este proyecto

Encefalitis con anticuerpos contra receptor GABAA: los pacientes con este síndrome son niños y adultos que desarrollan una encefalopatía rápidamente progresiva con crisis refractarias, estatus epiléptico y/o epilepsia parcial continua. Esta enfermedad parece responder a inmunoterapia, aunque las crisis epilépticas requieren habitualmente la inducción de coma farmacológico hasta la mejoría[20].

Encefalitis con anticuerpos contra IgLON-5: estos pacientes presentan parasomnia REM y no-REM y apneas del sueño con estridor. Inicialmente se diagnostican erróneamente de apneas obstructivas del sueño[21]. Esta enfermedad se asocia con

neurodegeneración y una nueva taupatía, proporcionando un posible vínculo entre enfermedades autoinmunes y neurodegenerativas.

Encefalitis con anticuerpos contra DPPX: esta encefalitis, rápidamente progresiva, se caracteriza por agitación, ilusiones, alucinaciones y sacudidas mioclónicas, y en muchos pacientes diarrea grave[22].

Encefalitis de tronco/cerebelitis con opsomioclonía y otros trastornos oculomotores: este síndrome se manifiesta fundamentalmente en mujeres jóvenes con teratoma de ovario, sin anticuerpos contra la superficie neuronal detectables[23]. Las pacientes a menudo presentan una respuesta favorable a la inmunoterapia.

Encefalitis con anticuerpos contra Homer-3: estos pacientes desarrollan ataxia cerebelosa aguda[24].

Encefalitis con anticuerpos contra anhidrasa carbónica: estos pacientes presentan un síndrome pancerebeloso asociado a cáncer sistémico[25].

**Objetivo 3.** Determinar los efectos de los anticuerpos de los pacientes sobre los antígenos y las sinapsis en cultivos neuronales

Resumen global. Nuestro trabajo ha confirmado que los anticuerpos asociados a encefalitis autoinmunes son patogénicos. Por ejemplo, en la encefalitis antirreceptor NMDA hemos probado que el mecanismo principal de disfunción neuronal es debido a la pérdida de receptores NMDA mediada por anticuerpos, mediante sobrecruzamiento (*cross-linking*) e internalización producida por las IgG[26]. La regulación negativa (*down-regulation*) de los receptores NMDA de superficie mediada por anticuerpos se ha comprobado que desencadena mecanismos homeostáticos de plasticidad sináptica. En la encefalitis antirreceptor AMPA hemos mostrado que los

anticuerpos de los pacientes eliminan selectivamente los receptores AMPA de superficie y sinápticos, produciendo un descenso homeostático de la transmisión sináptica inhibitoria y un aumento de la excitabilidad intrínseca[18]. Las implicaciones de estos hallazgos se extienden más allá del campo de las encefalitis autoinmunes estudiadas en el presente proyecto. Por ejemplo, la respuesta homeostática a los niveles alterados de actividad neuronal se ha hallado o hipotetizado que tiene lugar en otras enfermedades neurológicas, incluyendo epilepsia, miastenia, Alzheimer y esquizofrenia. En la esquizofrenia, y en otros modelos de hipofunción NMDA, la pérdida de la transmisión inhibitoria puede contribuir al perfil de síntomas y a la progresión de la enfermedad. Así, nuestros hallazgos contribuyen significativamente al conocimiento general sobre los mecanismos que operan en los cambios sinápticos o de circuitos que subyacen a los síntomas comportamentales y neurológicos, y pueden aportar una conexión importante entre procesos fisiopatológicos de la encefalitis antirreceptor NMDA y otros procesos de enfermedades con manifestaciones neuropsiquiátricas similares.

### **3. Relevancia y posibles implicaciones**

Nuestro trabajo ha impactado de forma directa en el cuidado de los pacientes de varias maneras:

1. La identificación de nuevas encefalitis autoinmunes ha reclasificado síndromes de patogénesis incierta (por ejemplo, pacientes previamente diagnosticados de enfermedades idiopáticas o virales incluso cuando no se encontraba virus). Ahora sabemos que muchos de estos pacientes tienen encefalitis autoinmunes y que son potencialmente tratables con inmunoterapia.
2. Nuestra descripción detallada de las características clínicas de estos síndromes ayuda a diagnosticar a pacientes con clínica atípica que no encaja bien con ninguna

enfermedad particular. Por ejemplo, el descubrimiento de que algunos pacientes pueden presentar síndromes solapados, aquellos que se creía que tenían una presentación atípica de una enfermedad, ahora se sabe que tienen dos enfermedades (por ejemplo, encefalitis antirreceptor NMDA y una enfermedad desmielinizante) que requieren tratamientos diferentes.

3. Hemos desarrollado pruebas diagnósticas simples que se usan en la práctica clínica.

4. Nuestros estudios sobre estos pacientes (principalmente con encefalitis antirreceptor NMDA, al ser la más frecuente) han revelado factores predictivos de respuesta al tratamiento y pronósticos que dictan el manejo de los pacientes.

5. Los estudios sobre diferentes métodos de detección de anticuerpos han demostrado cuáles son los más sensibles y específicos.

A un nivel más básico, nuestro trabajo tiene la relevancia y el impacto siguientes:

1. Examinando los cambios inducidos por los anticuerpos en la estructura y función de los receptores diana, nuestros hallazgos han descubierto nuevos e importantes mecanismos que ligan la función sináptica con alteraciones de memoria, comportamiento, crisis epilépticas, alteraciones del movimiento y del sueño, entre otras.

2. El conocimiento de cómo los anticuerpos alteran la función del receptor ha aportado una infraestructura para analizar y entender la función sináptica en condiciones normales.

3. Conocer cómo los anticuerpos llegan a producir los síntomas llevará a diseñar estrategias para bloquear sus efectos.

Nuestros hallazgos mejorarán el conocimiento de las bases neuronales de los síntomas en otras enfermedades (por ejemplo: la hipótesis de hipofunción NMDA en esquizofrenia o la disminución de receptor de GABA<sub>A</sub> sináptico en estatus epiléptico).

#### 4. Publicaciones producidas (53)

##### Presentaciones relevantes en congresos nacionales e internacionales (28)

Armangue T, Leypoldt F, Dalmau J.

*Autoimmune encephalitis as differential diagnosis of infectious encephalitis.*

Curr Opin Neurol 2014;27(3):361-368.

Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, Tilley DH, Glaser CA.

*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.*

Clin Infect Dis 2012;54(7):899-904.

Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangue 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(2):157-165.

Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Iizuka T, Kawachi I, Bataller L, *et al.*

*Late-onset anti-NMDA receptor encephalitis.*

Neurology 2013;81(12):1058-1063.

Armangue T, Petit-Pedrol M, Dalmau J.

*Autoimmune encephalitis in children.*

J Child Neurol 2012;27(11):1460-1469.

Armangue T, Titulaer MJ, Malaga I, Bataller L, Gabilondo I, Graus F, *et al.*

*Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis-clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients.*

J Pediatr 2013;162(4):850-856.

Kayser MS, Titulaer MJ, Gresa-Arribas N, Dalmau J.

*Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis.*

JAMA Neurol 2013;70(9):1133-1139.

Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D.

*Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis.*

Neurology 2012;79(11):1094-1100.

Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, Aguilar E, McCracken L, Leypoldt F, *et al.*

*Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study.*

Lancet Neurol 2014;13:167-177.

Hoftberger R, Dalmau J, Graus F.

*Clinical neuropathology practice guide 5-2012: updated guideline for the diagnosis of antineuronal antibodies.*

Clin Neuropathol 2012;31(5):337-341.

Armangue T, Leypoldt F, Malaga I, Raspall-Chaure M, Marti I, Nichter C, *et al.*

*Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity.*

Ann Neurol 2014;75:317-323.

Leyboldt F, Titulaer MJ, Aguilar E, Walther J, Bonstrup M, Havemeister S, *et al.*

*Herpes simplex virus-1 encephalitis can trigger anti-NMDA receptor encephalitis: case report.* Neurology 2013;81(18):1637-1639.

Titulaer MJ, Leyboldt F, Dalmau J.

*Antibodies to N-methyl-D-aspartate and other synaptic receptors in choreoathetosis and relapsing symptoms post-herpes virus encephalitis.*

Mov Disord 2014;29(1):3-6.

Hoftberger R, Armangue T, Leyboldt F, Graus F, Dalmau J.

*Clinical Neuropathology practice guide 4-2013: post-herpes simplex encephalitis: N-methyl-D-aspartate receptor antibodies are part of the problem.*

Clin Neuropathol 2013;32(4):251-254.

Pruss H, Finke C, Holtje M, Hofmann J, Klingbeil C, Probst C, *et al.*

*N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis.*

Ann Neurol 2012;72(6):902-911.

Titulaer MJ, Hoftberger R, Iizuka T, Leyboldt F, McCracken L, Cellucci T, *et al.*

*Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis.*

Ann Neurol 2014;75(3):411-428.

Cobo-Calvo A, Izquierdo GC, Quinones SM, Torro CM, Saiz A, Dalmau J, *et al.*

*Optic neuritis in the setting of NMDA receptor encephalitis.*

J Neuroophthalmol 2014;34(3):316-319.

Gleichman AJ, Panzer JA, Baumann BH, Dalmau J, Lynch DR.  
*Antigenic and mechanistic characterization of anti-AMPA receptor encephalitis.*  
Ann Clin Transl Neurol 2014;1(3):180-189.

Hoftberger R, Titulaer MJ, Sabater L, Dome B, Rozsas A, Hegedus B, *et al.*  
*Encephalitis and GABAB receptor antibodies: novel findings in a new case series of 20 patients.*  
Neurology 2013;81(17):1500-1506.

Petit-Pedrol M, Armangue T, Peng X, Bataller L, Cellucci T, Davis R, *et al.*  
*Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABAA receptor: a case series, characterization of the antigen, and analysis of the effects of antibodies.* Lancet Neurol 2014;13:276-286.

Sabater L, Gaig C, Gelpi E, Bataller L, Lewerenz J, Torres-Vega E, *et al.*  
*A novel non-rapid-eye movement and rapid-eye-movement parasomnia with sleep breathing disorder associated with antibodies to IgLON5: a case series, characterisation of the antigen, and post-mortem study.*  
Lancet Neurol 2014;13:575-586.

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(1):120-128.

Armangue T, Titulaer MJ, Sabater L, Pardo-Moreno J, Gresa-Arribas N, Barbero-Bordallo N, *et al.*  
*A novel treatment-responsive encephalitis with frequent opsoclonus and teratoma.*  
Ann Neurol 2014;75(3):435-441.

Hoftberger R, Sabater L, Ortega A, Dalmau J, Graus F.

*Patient with homer-3 antibodies and cerebellitis.*

JAMA Neurol 2013;70(4):506-509.

Hoftberger R, Sabater L, Velasco F, Ciordia R, Dalmau J, Graus F.

*Carbonic anhydrase-related protein VIII antibodies and paraneoplastic cerebellar degeneration.*

Neuropathol Appl Neurobiol 2014;40(5):650-653.

Moscato EH, Peng X, Jain A, Parsons TD, Dalmau J, Balice-Gordon RJ.

*Acute mechanisms underlying antibody effects in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis.*

Ann Neurol 2014;76:108-119.