

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Tan CS, Koranik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: Clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol.* 2010;9:425–37, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70040-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70040-5).
2. Neil EC, Deangelis LM. Progressive multifocal leukoencephalopathy and hematologic malignancies: A single cancer center retrospective review. *Blood Adv.* 2017;1:2041–5, <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2017008201>.
3. Anand P, Hotan GC, Vogel A, Vogel A, Venna N, Mateen FJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy: A 25-year retrospective cohort study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019;6:e618, <http://dx.doi.org/10.1212/NXI.0000000000000618>.
4. Viillard JF, Lazaro E, Lafon ME, Pellegrin JL. Successful cidofovir therapy of progressive multifocal leukoencephalopathy preceding angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2005;46:1659–62, <http://dx.doi.org/10.1080/10428190500177995>.

5. Pavlovic D, Patera AC, Nyberg F, Gerber M, Liu M, Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Consortium. Progressive multifocal leukoencephalopathy: Current treatment options and future perspectives. *Ther Adv Neurol Disord.* 2015;8:255–73, <http://dx.doi.org/10.1177/1756285615602832>.
6. Bruce DR, Rane NS, Schuh A. Progressive multifocal leukoencephalopathy as the presenting feature of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2014;167:570–1, <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.13007>.

A. Ostolaza^{a,*}, I. Gastón^a, J. Marta^a, I. Ormazabal^b y M.E. Erro^{a,c}

^a Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

^b Servicio de Hematología, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

^c Laboratorio de Neuroepigenética-Navarrabiomed, Universidad Pública de Navarra (UPNA), IdiSNA (Navarra Institute for Health Research), Pamplona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aioraostolaza@gmail.com (A. Ostolaza).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2022.07.005>

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/>).

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, pre-

sentó 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 bradipsiquia 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 neurolépticos. La clínica psiquiátrica mejoró, no recurrieron nuevas crisis, pero mantuvo la disfasia y bradipsiquia. 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

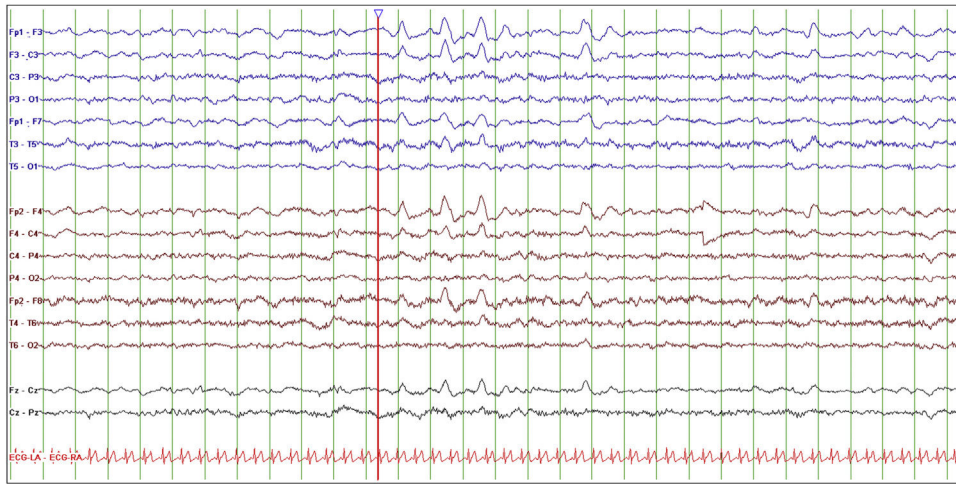


Figura 1 EEG basal con presencia de ondas delta intermitentes frontales (FIRDA). Electroencefalograma basal, vigilia tranquila con ojos cerrados. Montaje longitudinal bipolar, LFF 0,5 Hz, HFF 30 Hz, sensibilidad 10 uV/mm, tiempo de base 15 mm/s. Sobre una actividad de base dentro de límites normales, 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).

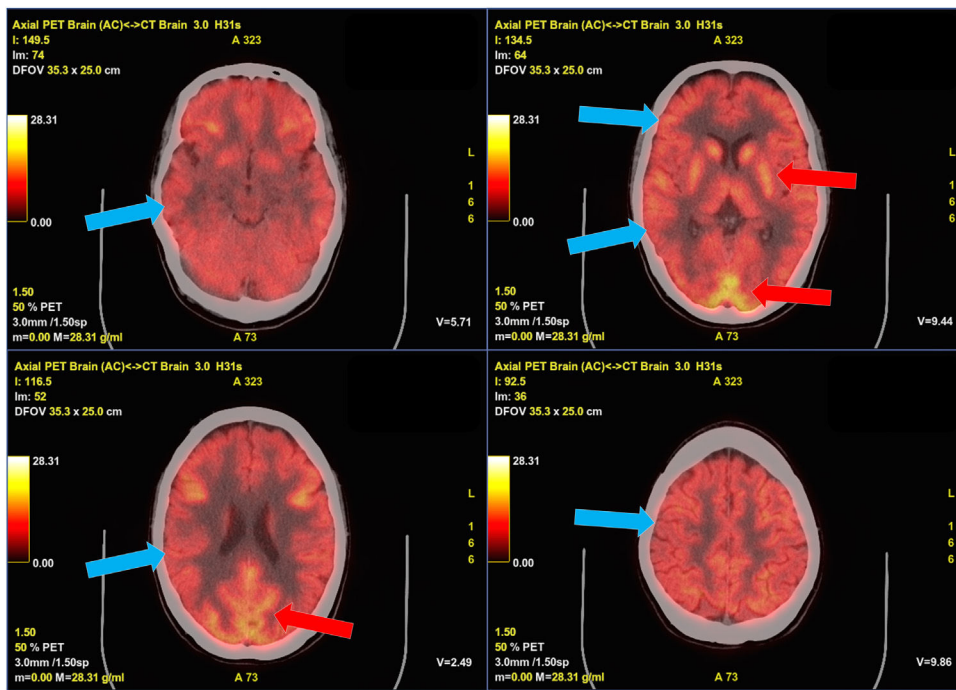


Figura 2 F^{18} -FDG PET-TC cerebral con presencia de hipometabolismo cortical generalizado. Tomografía por emisión de positrones con F^{18} -fluorodesoxiglucosa fusionado con TC cerebral. Se aprecia un hipometabolismo generalizado difuso en la corteza cerebral (flechas azules), con mayor captación de trazador en los ganglios de la base que en la corteza, así como algunos focos corticales occipitales con captación normal del trazador (flechas rojas).

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-19⁶⁻⁹, lo que pone en duda que el SARS-CoV-2 fuera el desencadenante del fenómeno disimmune. No obstante, conviene recordar que la latencia en la generación de los anticuerpos durante un proceso disimmune 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, 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

- 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>.
- 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.
- 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>.
- 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>.
- 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>.
- 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>.
- 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>.
- 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>.
- 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>.
- 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>.
- 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>.
- 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>.
- 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>.
- Dalmau J, Graus F. Antibody-mediated encephalitis. *N Engl J Med*. 2018;378:840–51, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMr1708712>.
- 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).
- Joubert B, Dalmau J. The role of infections in autoimmune encephalitis. *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).

<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/>).

Alice in Wonderland syndrome heralding posterior reversible encephalopathy syndrome in a patient with undiagnosed multiple myeloma



Síndrome de Alicia en el país de las maravillas como forma de presentación de un síndrome de encefalopatía posterior reversible en un paciente con mieloma múltiple no diagnosticado

Alice in Wonderland Syndrome (AIWS) is a rare neurological disorder involving symptoms related to alteration in visuotemporal perception that may include dysmorphopsia (vertical lines appearing wavy), porropsia (stationary objects receding), time distortions, derealization, and depersonalization, among others.¹ First noticed as visual migraine symptoms, these perceptual distortions were finally grouped by John Todd, who coined the term AIWS in 1955.² The symptoms may last minutes to several days and resolve ad integrum.¹

Many underlying etiologies have been suggested, such as migraine, epilepsy, substance abuse, central nervous system lesions, and infections (including Creutzfeldt-Jakob disease).¹⁻³ Diagnosis is made on clinical grounds and by excluding other primary causes, usually corroborated through ancillary tests.¹⁻³ However, our knowledge of the numerous causes, manifestations, and pathophysiology of AIWS is still in its infancy.³

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) may present with diverse clinical symptoms, including visual disturbance, headache, seizures, and impaired consciousness.⁴ The pathogenesis behind PRES is not clearly understood, but hypertensive crises, renal failure, eclampsia, cytotoxic drugs, neoplasms, and autoimmune conditions have been implied.⁴ PRES in patients with multiple myeloma has rarely been described.⁵⁻⁹ The triggering factors in this type of patient could be neurotoxicity, chemotherapy, or the disease itself.⁵⁻⁹ Recently, metamorphopsia and macropsia have been reported with the recovery of PRES in a suspected case of acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.¹⁰ However, AIWS in the backdrop of multiple myeloma and PRES, has not been published. The authors herein report the chronicle of a patient who was initially diagnosed as a case of AIWS, in whom further relevant workups and neuroimaging revealed PRES in the presence of multiple myeloma.

A 60-year-old woman was brought to the emergency department by family members for intermittent abnormal behavior and persistent holocranial headache for the last 2 days. Her past medical history was otherwise unremarkable. The patient complained of episodic distorted perceptions of visualized objects and people in size, depth, motion, color, and distance (i.e., sudden visualization of known persons receding or increasing to an unnatural extent; seeing objects placed at a known distance, either far away or too close; perceiving moving cars on roads as abruptly accelerating, decelerating, or coming to a standstill; perceiving straight roads appeared curvy; colorful objects appearing either colorless or extremely bright) and distorted perception of sounds. These symptoms were present for the last week, persistent for 10-12 minutes, resolved independently, and were not frightening. Apart from headaches, these episodes had no other accompanying symptoms. According to her family members, she had been suffering from persistent low back pain for the last six months, for which few consultations were taken without definite improvement.

Except for pallor, no other significant abnormality was found in the general and ophthalmological examinations. A complete neurological analysis revealed no significant abnormality except higher-order visual processing disorder (micropsia/macropsia, dysmorphopsia/metamorphopsia, akinetopsia/hyperkinetopsia, dyschromatopsia, and teleopsia/pelopsia).

Complete hemogram and metabolic panel results are listed in Table 1, and revealed anemia, hypoalbuminemia,

Table 1 Blood investigations.

Investigation	Value	Normal range
Hemoglobin (g/dL)	8.6	11.0-15.5
ESR (mm/hr)	104	< 30
Urea (mg/dL)	65	15-40
Creatinine (mg/dL)	2.1	0.4-1.1
Na ⁺ (mEq/L)	142	135-155
K ⁺ (mEq/L)	3.6	3.5-5.5
Cl ⁻ (mEq/L)	109	90-110
Blood glucose (mg/dL)	98	70-110
ALT (U/L)	22	5-40
AST (U/L)	34	10-60
Total protein (g/dL)	9.1	6.0-8.0
Albumin (g/dL)	2.3	3.5-5.0
Globulin (g/dL)	6.8	2.5-3.0
Calcium (mg/dL)	12.9	8.0-10.5
Parathyroid hormone (pg/mL)	42	11-56