

ISSN 1668-2793



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

REPORTE DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

***Panel de auto-anticuerpos para encefalitis
autoinmune***

Autoantibody panel for autoimmune encephalitis

Informe de Respuesta Rápida N°466

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Mayo de 2016

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

Autores

Dr. María Calderón
Dr. Sebastián García Martí
Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski
Dra. Andrea Alcaraz
Dr. Ariel Bardach
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. Analía López
Dra. Lucila Rey-Ares

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Informe de Respuesta Rápida N° 466

Panel de auto-anticuerpos para encefalitis autoinmune.

Fecha de realización: Mayo de 2016.

ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

Dirección

Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dr. Ariel Bardach
Dra. Viviana Brito
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. María Calderón
Lic. Daniel Comandé
Dr. Lucas Gonzalez
Dr. Roberto Klappenbach
Dr. Akram Hernández Vásquez
Dra. Natacha Larrea
Dra. Analía López
Dra. Cecilia Mengarelli
Dr. Martín Oubiña
Dra. Lucila Rey Ares
Dra. Belén Rodriguez
Dra. Anastasia Secco
Lic. Mónica Soria
Dra. Natalie Soto
Dra. Elena Tapia López

Para Citar este informe:

Calderón M, García Martí S, Pichon-Riviere A, Augustovski F, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A, López A, Rey-Ares L. **Panel de auto-anticuerpos para encefalitis autoinmune**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 466, Buenos Aires, Argentina. Mayo 2016. Disponible en www.iecs.org.ar.

PANEL DE AUTO-ANTICUERPOS PARA ENCEFALITIS AUTOINMUNE

CONCLUSIONES

La evidencia con respecto a la utilización de auto-anticuerpos para el diagnóstico de encefalitis autoinmune es de baja calidad. No se encontraron estudios clínicos aleatorizados controlados que evaluaran desenlaces clínicos tras un cambio de estrategia terapéutica guiada por auto-anticuerpos. Para la mayoría de los auto-anticuerpos no se encontraron estudios de precisión diagnóstica. Los estudios observacionales seleccionados sólo evidencian asociación entre la frecuencia de detección de diferentes auto-anticuerpos y encefalitis autoinmune.

No se encontraron evaluaciones de tecnologías sanitarias que evalúen algún auto-anticuerpo para encefalitis autoinmune. Las guías de práctica clínica recomiendan anti-NMDA para el diagnóstico definitivo de encefalitis anti-NMDA y; auto-anticuerpos anti-LGI1, anti-GABA y anti-AMPA cuando hay un diagnóstico probable de encefalitis límbica.

AUTOANTIBODY PANEL FOR AUTOIMMUNE ENCEPHALITIS

CONCLUSIONS

The evidence on the use of autoantibodies for the diagnosis of autoimmune encephalitis is of low quality. No randomized controlled clinical trials assessing clinical outcomes after changing the autoantibody-guided treatment strategy have been found. For most autoantibodies, no diagnostic accuracy studies have been found. The observational studies selected only show the association between the frequency of different autoantibodies detection and autoimmune encephalitis.

No health technology assessments evaluating any autoantibody for autoimmune encephalitis have been found. The clinical practice guidelines recommend anti-NMDA for the definitive diagnosis of anti-NMDA encephalitis and anti-LGI1, anti-GABA and anti-AMPA autoantibodies when there is potential diagnosis of limbic encephalitis.

1. CONTEXTO CLÍNICO

La encefalitis autoinmune (EA) es un desorden neurológico debilitante que se desarrolla como una encefalopatía rápidamente progresiva y es causada por inflamación cerebral de etiología autoinmune. Se estima que la incidencia anual de encefalitis de cualquier causa en Europa es de 2 a 3 por 100.000 habitantes. De todas las encefalitis, 20% son inmunomediadas y la más común es la encefalitis anti-NMDA (4%).¹ Entre las EA más frecuentes se encuentra la encefalitis anti-NMDA, encefalitis límbica, encefalitis de ganglios basales, síndrome de Morvan, entre otros. Todas estas se han asociado a una serie de auto-anticuerpos ya sean detectados en sangre o en LCR.²

La EA involucra una serie de enfermedades que son provocadas por auto-anticuerpos dirigidos a epítopes extracelulares de canales de iones, receptores celulares y otras proteínas. La asociación con cáncer es variable en estas patologías y el pronóstico es bueno pudiendo tener efectos reversibles en la función sináptica neuronal.³ Después de haber excluido las causas más frecuentes de encefalitis como causas infecciosas, se sospecha de una EA cuando el paciente presenta: disminución progresiva de niveles de la conciencia (en días a semanas) con fluctuaciones y alteración de la cognición; alteración de la memoria, especialmente la retención de nueva información; síntomas psiquiátricos; entre otros.³ Debido a que la sintomatología no es específica, el diagnóstico se realiza con al menos uno de los siguientes: evidencia de nueva lesión focal del sistema nervioso central, convulsiones no explicadas por un desorden convulsivo previo, pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR) o hallazgos sugestivos de encefalitis por resonancia magnética nuclear.²

En la mayoría de los casos el tratamiento de la EA (ya sea ante la sospecha de EA o con un diagnóstico establecido) se basa en el manejo con corticoesteroides, plasmaféresis y/o inmunoglobulina G endovenosa.³

Se postula que la detección de un panel de auto-anticuerpos es una herramienta fundamental para el diagnóstico y evaluación de respuesta al tratamiento para pacientes con encefalitis autoinmune.

2. TECNOLOGÍA

Los auto-anticuerpos involucrados en la fisiopatología de la EA se pueden clasificar según su objetivo en: a) anticuerpos contra antígenos intracelulares como anti-GAD; b) anticuerpos contra receptores de sinapsis como: anti-NMDA, anti-AMPA, anti-GABA, entre otros; c) anticuerpos contra canales de iones como: anti-LGI1, anti CASPR-2; y, d) anticuerpos contra otras proteínas de superficie como: antififisina y anti receptor de la glicina.⁴

Los anticuerpos intracelulares como el GAD, son detectables en sangre y LCR por medio de diversas técnicas que incluyen ELISA, Western Blot e inmunohistoquímica. Por otra parte, los anticuerpos contra proteínas de la superficie celular sólo reconocen epítopes en su conformación nativa, siendo detectados con técnicas como ensayos basados en células (utilizado por la mayoría de laboratorios clínicos) e inmunohistoquímica de secciones de cerebro adaptado para proteínas de membrana.⁴

Un listado con los principales auto-anticuerpos asociados a EA que fueron evaluados en este informe se incluyen en el Anexo 1.

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del panel de auto-anticuerpos para encefalitis autoinmune.

4. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia:

(Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis[MeSH] OR Limbic Encephalitis[MeSH] OR Autoimmune Encephalitis [tiab]) AND (Autoantibodies[Mesh] OR Autoantibod*[tiab] OR autoantibody panel[tiab]) AND (Sensitivity and Specificity[Mesh] OR Sensitivity[tiab] OR Specificity[tiab]).

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), estudios clínicos aleatorizados controlados, evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica y políticas de cobertura de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

5. RESULTADOS

Para el siguiente informe se incluyeron tres estudios observacionales, dos guías de práctica clínica y tres políticas de cobertura. No se encontraron revisiones sistemáticas, estudios clínicos controlados aleatorizados ni evaluaciones de tecnologías sanitarias que evalúen la detección de algún auto-anticuerpo para EA. De los anticuerpos listados en el Anexo 1, sólo se encontró evidencia con suficiente calidad respecto a la utilización de auto-anticuerpo anti-NMDA, anti-LGI1, anti-CASPR2, anti-GABA y anti-AMPA.

Titulaer y col.⁵ publicaron en el año 2013 un estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico donde se incluyeron 577 pacientes (rango de edad de 1 a 85 años) con diagnóstico de encefalitis anti-NMDA (anticuerpos anti-NMDA positivos) desde el año 2007 al 2012 y se evaluó la respuesta al tratamiento basado en la mejoría de la sintomatología neurológica utilizando la escala de Rankin modificada (que define un buen desenlace con un puntaje de 0 a 2). El tiempo de seguimiento medio fue de 24 semanas. Se le denominó primera línea de tratamiento al uso de corticoesteroides, inmunoglobulinas intravenosas, o intercambio de plasma solo o combinado; mientras que la segunda línea de tratamiento incluyó rituximab o ciclofosfamida sola o combinada. No se hizo un protocolo predefinido con respecto al orden o combinación de tratamientos dentro de cada línea de tratamiento. Un total de 472 pacientes (94%) fueron sometidos a inmunoterapia de primera línea o extirpación del tumor, de los cuales 251 (53%) presentaron una mejoría clínica dentro de las cuatro semanas de tratamiento. De 221 pacientes que no respondieron a la terapia de primera línea, 125 (57%) recibieron inmunoterapia de segunda línea que resultó en mejoría de la la sintomatología neurológica comparado con los que no recibieron esta terapia (OR 2,6; IC 95%: 1,24 - 5,80). Los predictores de buen resultado fueron el tratamiento temprano (OR 0,62; IC 95%: 0,50 - 0,76) y no ingresar a la Unidad de Cuidados Intensivos (OR 0,12; IC 95%: 0,06 - 0,22). Asimismo, 45 pacientes tuvieron una o más recaídas (12%); siendo el 67% de éstas menos severas que episodios anteriores ($p < 0,001$). En 177 niños, los predictores de buen pronóstico y la magnitud del efecto de la inmunoterapia de segunda línea fueron comparables a los del total de la cohorte.

Gresa-Arribas y col.⁶ publicaron en el año 2014 un estudio transversal donde se analizaron muestras de 250 pacientes con diagnóstico de encefalitis anti-NMDA y 100 participantes de control. Los 250 pacientes con diagnóstico de encefalitis anti-NMDA tenían anticuerpos del receptor de NMDA en el LCR, pero sólo 214 tenían anticuerpos en el suero con una sensibilidad de 100% (98,5 a 100%) versus 85,6% (80,7-89,4%) en sangre. Las recaídas se asociaron con un cambio en los títulos de anti-NMDA en el LCR comparado con el suero (14/19 vs 7/16, $p = 0,037$). Después de la recuperación, 24 de 28 muestras de LCR y 17 de 23 muestras de suero de los pacientes permanecieron con anticuerpos positivos.

Huda y col.⁷ publicaron en el año 2015 un estudio transversal donde se analizaron las muestras sanguíneas de 1298 pacientes que acudieron a un centro terciario especializado en neurología y que se les solicitó anticuerpos contra canales de iones (anti-LGI1 y anti-CASPR2). Del total de pacientes incluidos, 57 (4,4%) tuvieron prueba positiva (media de edad 59 años). De los pacientes con prueba positiva, el 21% (12/57) tuvieron un diagnóstico de encefalitis límbica autoinmune, el 36,8% (21/57) presentó hiper-excitabilidad de nervio periférico, un paciente presentó síndrome de Morvan y el resto (23/57) se diagnosticaron con diferentes desordenes

del sistema nervioso central y periférico. Se reportó que todos los pacientes que tuvieron encefalitis límbica mejoraron con la inmunoterapia.

Guías de Práctica Clínica

En el año 2016 se publicó una guía de práctica clínica (Instituciones europeas y estadounidenses) acerca del manejo y diagnóstico de EA.² En este documento se presenta un algoritmo diagnóstico para encefalitis límbica y encefalitis anti-NMDA. Para el diagnóstico definitivo de encefalitis límbica se deben cumplir los cuatro criterios siguientes: a) Déficit de la memoria de trabajo de inicio sub-agudo, convulsiones o síntomas psiquiátricos que sugieran compromiso del sistema límbico, b) Anormalidades bilaterales cerebrales en la resonancia magnética restringida mayormente a los lóbulos temporales, c) Al menos uno de los siguientes: pleocitosis en el LCR y electroencefalograma con actividad epiléptica o ondas lentas con compromiso del lóbulo temporal y d) Exclusión razonable de causas alternativas. En este caso la GPC recomienda que sólo si se cumplen tres de los criterios anteriores, se deberá realizar una prueba de detección de auto-anticuerpos para definir el diagnóstico. Los anticuerpos mencionados como los más frecuentemente asociados a encefalitis límbica fueron los anti-LGI1, anti-GABA y anti-AMPA. En el caso de encefalitis anti-NMDA recomienda la detección de auto-anticuerpos NMDA para el diagnóstico definitivo. La sospecha de encefalitis anti-NMDA se realiza con el cumplimiento de los siguientes tres criterios: a) Presentación rápida (menos de tres meses) de disfunción cognitiva o comportamiento anormal, alteración del habla, convulsiones, desordenes del movimiento, disminución del nivel de consciencia y disfunción autonómica o hipoventilación central; b) Por lo menos uno de los siguientes: EEG anormal con actividad desorganizada, focal o difusa, actividad epiléptica o; LCR con pleocitosis o bandas oligoclonales; y, c) Exclusión razonable de causas alternativas.

En el año 2015 se publicó una guía de consenso (Australia y Nueva Zelanda) para la investigación y manejo de encefalitis en adultos y niños.⁸ En esta GPC se recomienda la detección de auto-anticuerpos anti-NMDA ante la sospecha de EA en un paciente con síntomas psiquiátricos, convulsiones, pérdida de la memoria, mutismo, síndrome del movimiento, disautonomía hasta hipoventilación. Recomienda además la detección de anticuerpos contra canales de iones ante la sospecha de EA en un paciente con disfunción cognitiva, cambios en la personalidad y/o lesiones límbicas en imágenes radiológicas para realizar el diagnóstico de encefalitis límbica. Se mencionan otros anticuerpos que podrían estar asociados en encefalitis límbica pero no se recomiendan dentro del algoritmo de manejo diagnóstico ni de tratamiento de ésta.

Políticas de Cobertura

En Argentina el dosaje de auto-anticuerpos para EA está incluido en el Programa Médico Obligatorio (PMO) ni dentro de las tecnologías pasibles de recupero a través del Sistema Único de Reintegro de la Superintendencia de Servicios de Salud (SUR).^{9,10}

Si bien dos agentes financiadores de salud privados en Estados Unidos (Aetna y Blue Cross Blue Shields)^{11,12} incluyen dentro de su cobertura el dosaje de anti-GAD, es importante recalcar que en las políticas de cobertura seleccionadas la mencionan para la detección de síndrome de la persona rígida como síndrome paraneoplásico.

Ninguno de los financiadores de Estados Unidos privados seleccionadas (Aetna, Blue Cross Blue Shields y HealthNet)¹¹⁻¹³ incluye dentro de su cobertura el dosaje de auto-anticuerpos como tamizaje de alguna enfermedad neurológica.

Costos

Un panel de anticuerpos (anti-NMDA, anti-AMPA1, anti-AMPA2, anti-CASPR2, anti-LGI1, anti-GABAB-R) tiene un costo aproximado de ARS 4112 (pesos argentinos Abril/2016), equivalentes a USD 280 (dólares estadounidenses Abril/2016).

BIBLIOGRAFÍA

1. Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2015;1338: 94-114.
2. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet. Neurology*. 2016;15(4): 391-404.
3. Lancaster E. The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis. *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)*. 2016;12(1): 1-13.
4. Carrasco Á, Alarcón I, González C, Graus F. Identificación y utilidad clínica de los anticuerpos antineuronales. *Inmunología*. 2014;33(04): 128-136.
5. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *The Lancet. Neurology*. 2013;12(2): 157-165.
6. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *The Lancet. Neurology*. 2014;13(2): 167-177.
7. Huda S, Wong SH, Pettingill P, O'Connell D, Vincent A, Steiger M. An 11-year retrospective experience of antibodies against the voltage-gated potassium channel (VGKC) complex from a tertiary neurological centre. *Journal of neurology*. 2015;262(2): 418-424.
8. Britton PN, Eastwood K, Paterson B, et al. Consensus guidelines for the investigation and management of encephalitis in adults and children in Australia and New Zealand. *Internal medicine journal*. 2015;45(5): 563-576.
9. Superintendencia de Servicios de Salud. Programa Médico Obligatorio (P.M.O.). Resolución 201/2002.: http://www.sssalud.gov.ar/index/index.php?cat=beneficiarios&opc=res_201. Accessed April 4, 2016.
10. Superintendencia de Servicios de Salud. Sistema Único de Reintegro (S.U.R.). Resolución 1048/2014.: http://iisss.com.ar/wp-content/uploads/2014/07/RES-1048_2014-SSSalud-IISSS-Final.pdf. Accessed April 4, 2016.
11. Antibody Tests for Neurologic Diseases. United States: AETNA; 2015: http://www.aetna.com/cpb/medical/data/300_399/0340.html. Accessed 4 April, 2016.
12. Antibody Test for Neurologic Diseases. United States of America: BlueCross BlueShields of Mississippi; 2015: <https://www.bcbsms.com/com/bcbsms/apps/PolicySearch/views/index.php?q=provider-medical-policy-search.html&action=viewPolicy&path=%2Fpolicy%2Femed%2FAntibody+Tests+for+Neurologic+Diseases.html>. Accessed 4 April, 2016.
13. Antibody Screening Tests for Neurologic Diseases. United States: HealthNet; 2015: <https://www.healthnet.com/static/general/unprotected/pdfs/national/policies/AntibodyScreeningTestsforNeurologicalDisease.pdf>. Accessed 4 April, 2016.

ANEXO 1. Clasificación de auto-anticuerpos en encefalitis autoinmune

Anticuerpos contra antígenos intracelulares

Anti glutamato descarboxilasa (GAD)

Anticuerpos contra receptores sinápticos

Anti-receptor de glutamato, tipo N-metil D-aspartato (NMDA)

Anti-receptor de glutamato, tipo A-aminohidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico (AMPA),
subunidades GluR1/GluR2

Anti-receptor de ácido gamma-aminobutírico (GABA) tipo B

Anti-receptor de GABA tipo A

Anti-mGluR1

Anti-mGluR5

Anti-Receptor dopaminérgico D2

Anticuerpos contra canales de iones

Anti-LGI1 (antiguamente, canales de potasio)

Anti-CASPR2 (antiguamente canales de potasio)

Anticuerpos contra otras proteínas de superficie

Anti-DPPX (proteína símil dipeptidil-peptidasa 6)

Otros

Anti receptor de glicina

Anti-Anfifisina