



## PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



### CASO CLÍNICO

## Encefalitis por anticuerpos contra el receptor anti-N-metil-D-aspartato debido a teratoma ovárico

Marta Montserrat Herrera Julve<sup>a,\*</sup>, Claudia Rosado Rubio<sup>a</sup>,  
Juan Carlos Mariano Rodriguez<sup>b</sup>, Ernest Palomeras Soler<sup>c</sup>,  
Maria del Carmen Admella Salvador<sup>d</sup> y Enric Genover Llimona<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital de Mataró, Mataró, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Radiología, Hospital de Mataró, Mataró, Barcelona, España

<sup>c</sup> Servicio de Neurología, Hospital de Mataró, Mataró, Barcelona, España

<sup>d</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de Mataró, Mataró, Barcelona, España

Recibido el 27 de agosto de 2012; aceptado el 23 de febrero de 2013

Disponible en Internet el 6 de mayo de 2013

#### PALABRAS CLAVE

Encefalitis límbica;  
Anti-receptor de  
N-metil-D-aspartato  
encefalitis;  
Teratoma ovárico

#### KEYWORDS

Limbic encephalitis;  
Anti- N-methyl-D-  
aspartate receptor  
encephalitis;  
Ovarian teratoma

**Resumen** La presencia de anticuerpos dirigidos contra el receptor de N-metil-D-aspartato se ha asociado a un síndrome neurológico que se caracteriza por alteraciones de la consciencia, movimientos involuntarios y convulsiones. Se considera un síndrome paraneoplásico que se relaciona en las mujeres jóvenes con los tumores de ovario, pero puede ocurrir en ausencia de neoplasia. En la mayoría de los casos, la disautonomía, complejos movimientos involuntarios, hipertermia y insuficiencia respiratoria, requiere tratamiento en las unidades de cuidados intensivos. La resección del tumor conduce a la completa recuperación de las secuelas neurológicas a largo plazo<sup>1</sup>.

© 2012 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

#### Anti-NMDA receptor encephalitis due to an ovarian teratoma

**Abstract** The presence of antibodies against the N-methyl-D-aspartate receptor has been associated with a neurological syndrome characterized by alterations of consciousness, involuntary movements, and seizures. These alterations are considered to be a paraneoplastic syndrome primarily associated with ovarian tumors in young women but can occur in the absence of neoplasia. In most patients, dysautonomia, complex involuntary movements, hyperthermia and respiratory failure require treatment in intensive care units. Tumoral resection of the tumor leads to complete neurological recovery in the long term.

© 2012 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Caso clínico

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [martamonts@hotmail.com](mailto:martamonts@hotmail.com)  
(M.M. Herrera Julve).

Paciente de 17 años de edad, sin alergias ni antecedentes personales de interés, que acudió a urgencias debido a que la familia nota un cambio en el comportamiento. La paciente

refiere palpitaciones, nerviosismo y mareos, diagnosticándose de crisis de ansiedad. Dos semanas más tarde, presenta alucinaciones auditivas, discurso incoherente, cefalea, malestar general y síntomas psicóticos, y se decidió ingreso en psiquiatría.

La analítica general al ingreso, la radiografía de tórax y una tomografía computarizada (TC) craneal fueron normales.

Se realizaron una punción lumbar por sospecha de encefalitis y una resonancia magnética (RM) cerebral, que reporta: hiperseñal tanto en hipocampo, en su mayoría a la izquierda, donde también hay una leve hiperintensidad temporo-basal compatible con encefalitis.

El análisis del LCR resultó negativo para gérmenes en la tinción de Gram, el cultivo y la PCR para el virus del herpes. ANA negativos y antineuronal antineuronal negativo. Autoanticuerpos del receptor de NMDA en la sangre y LCR, positivos.

Debido a la sospecha de encefalitis por anticuerpos contra el receptor de NMDA, se solicita una ecografía ginecológica; la paciente no había tenido relaciones sexuales, por lo que se realizó por vía abdominal, y resultó normal.

La paciente fue ingresada con un cuadro clínico de días-semanas de duración, lo que hace sospechar de encefalitis anti-NMDA y se inicia tratamiento inmunomodulador (corticoides e inmunoglobulinas). Sin embargo, la paciente presentó empeoramiento de los síntomas neurológicos y psiquiátricos. La positividad de anticuerpos antirreceptor de NMDA confirmó el diagnóstico.

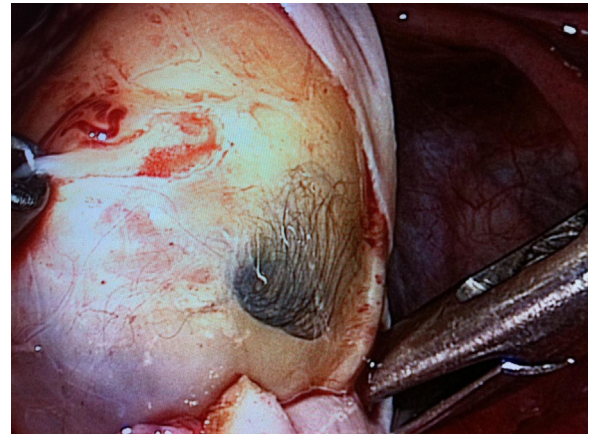
Se solicitó una TC toraco-abdominal que mostró una lesión quística en la región anexial derecha, indicativa de un tumor dermoide, que fue confirmada por RM de la pelvis (fig. 1), donde se observa la formación de líquido correcto anexial de aproximadamente 28 mm, con 2 bolsillos de intensidad de 7 y 4 mm de grasa, indicativa de tumor dermoide, teratoma.

A los 14 días, se realiza una quistectomía ovárica derecha por vía laparoscopia (fig. 2). La biopsia reveló: quiste en el ovario derecho de  $3 \times 1.5 \times 1.4$  cm, con un nódulo de 2.3 cm de diámetro que contenía tejido adiposo y piloso y algunas zonas induradas; con diagnóstico final de teratoma predominantemente sólido, maduro, con presencia de tejido neural (fig. 3).

Después de la intervención, la paciente se mantuvo estable durante 10-15 días, con crisis de agitación frecuente



**Figura 1** RM con la secuencia Chemical Shift: formación de 28 mm, con 2 focos de 7 y 4 mm con intensidad de grasa.

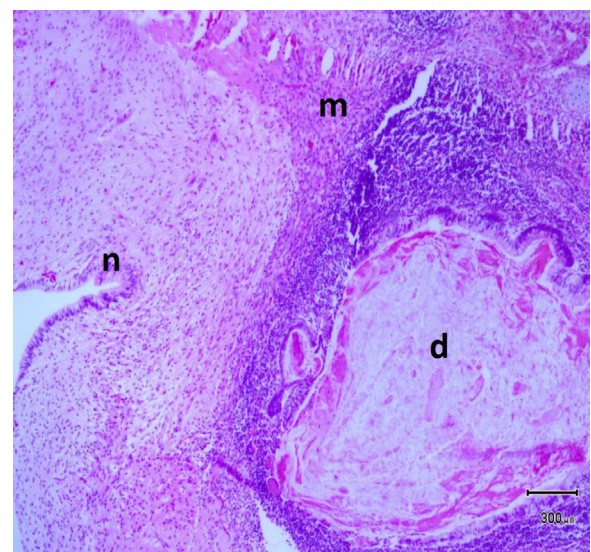


**Figura 2** Laparoscopia donde se objetiva teratoma ovárico con presencia de tejido graso y faneras.

y dificultad para conectarse con el medio ambiente. Desde entonces, presentó una mejoría progresiva, reiniciando el lenguaje cada vez más coherente. Como incidencia adicional, se detecta anemia con patrones de anemia hemolítica, y se revisa la cronología del primer episodio; se observó que coincidía con las 2 pautas de inmunoglobulinas, atribuyéndose a este tratamiento.

Los últimos días de ingreso, la paciente estuvo lúcida, orientada, con una conversación y actitud normales la mayor parte del día, y actividades motoras y de la vida diaria normales.

Posteriormente, la paciente se fue reincorporando a su vida habitual progresivamente. Por recomendación neurológica, inició sus estudios académicos de manera parcial y actualmente los realiza al ciento por ciento. No ha presentado nuevos episodios. Se encuentra en control ginecológico, al mes del alta y ahora cada 6 meses, y con controles neurológicos cuya periodicidad variaba según la evolución.



**Figura 3** Estudio histopatológico. Áreas de tumor que contiene tejido nervioso (n), músculo liso (m) y tejido digestivo (d), en la misma sección.

## Discusión

En el 2007 se descubrió un tipo de encefalitis relacionada con anticuerpos contra el receptor de NMDA (NMDAR)<sup>1</sup>. Este es un receptor de la membrana celular implicado en la transmisión sináptica y plasticidad neuronal<sup>2</sup>. Tiene 2 subunidades, NR1 (que se une a glicina) y NR2 (que se une al glutamato)<sup>3</sup>.

El Ac-específico de ovario teratoma generado contra el NMDAR genera síntomas neurológicos en estos pacientes<sup>4</sup>. Se presenta en el contexto de encefalitis viral, trastornos psiquiátricos y síndrome neuroléptico maligno<sup>5</sup>.

El anticuerpo contra la subunidad NR1 del NMDAR está implicado en diversas etapas de la enfermedad y de la recuperación. El 70% de los pacientes tienen síntomas prodrómicos indicativos de infección viral, tales como infecciones del tracto respiratorio superior, cefalea, fiebre, náuseas, vómitos, diarrea<sup>5-8</sup>.

En el 87,5%, el primer síntoma es un trastorno psiquiátrico importante, incluyendo la ansiedad, la alteración del estado de consciencia, la agitación, el comportamiento extraño, el cambio de personalidad, los delirios paranoides, las convulsiones y las alucinaciones visuales y auditivas, y los movimientos anormales.

En nuestra paciente, el cuadro se presentó con ansiedad, alteración del comportamiento con sus familiares y amigos, y delirios, por lo cual coincide con los casos que se describen en los que se diagnostica de trastornos psiquiátricos.

La mayoría de los pacientes desarrollaron discinesias orolinguales e inestabilidad autonómica<sup>6,7</sup>.

La incidencia exacta de encefalitis anti-NMDAR es desconocida.

La causa en primer lugar es de origen infeccioso (virus herpes simple 1 y 2, enterovirus, herpesvirus humano 6, arbovirus, entre otros); en segundo lugar, se asocia a neoplasias malignas (pulmón y teratoma); y otras causas no virales, como *Actinomyces*, *Brucella*, *Chlamydia*, *Tuberculosis*, *Mycoplasma*, hongos y protozoos<sup>1-8</sup>.

Basados en el rápido incremento y acumulación de pacientes, parece ser más común que otras encefalitis paraneoplásicas conocidas<sup>8</sup>. La detección del tumor depende de la edad, el sexo y el origen étnico<sup>6,11</sup>. El 80% son mujeres, en el 56% la causa es el teratoma ovárico<sup>9</sup>.

Con el conocimiento cada vez mayor de esta enfermedad, se reconoce más en los jóvenes adolescentes y niños. Los trastornos del movimiento típicos, como las discinesias orofaciales, movimientos de masticación, ayudan a diagnosticar encefalitis anti-NMDAR<sup>9,10</sup>.

El diagnóstico diferencial con la encefalitis viral se basa en la neuroimagen y los hallazgos del LCR y es confirmado por PCR de virus<sup>12</sup>. También se debe descartar virus de la inmunodeficiencia humana y ANA, anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos, peroxidasa, anti-LGI1 (de los canales de potasio) y síndromes paraneoplásicos<sup>5</sup> relacionados.

En cambio, en el comportamiento de los adolescentes puede dificultar su detección, ya que a menudo se presenta con hiperactividad o irritabilidad<sup>8,13</sup>.

Las manifestaciones autonómicas incluyen hipertermia, taquicardia, hipertensión arterial, hipotensión, incontinencia urinaria y la disfunción eréctil<sup>6</sup>.

El examen clínico muestra encefalopatía difusa, con disfunción de las estructuras subcorticales, las regiones límbicas, la amígdala y el circuito de frontoestriado<sup>8</sup>.

Las pruebas de detección más útiles incluyen RM, TC, eco-TV. Los marcadores tumorales no son rutinariamente evaluados por ser negativos en muchas pacientes<sup>8</sup>.

La RM es clara en el 50% de los pacientes; en T2 y FLAIR (secuencias de atenuación de fluido), la hiperintensidad de la señal puede verse en el hipocampo, corteza cerebral y cerebelosa, frontobasal, regiones insulares, ganglios basales<sup>4,5,7,8</sup>. Los hallazgos de la RM, en estas 2 secuencias, ayudaron al diagnóstico en nuestra paciente.

El LCR es anormal en un principio en el 80% de los pacientes con inflamación o causas autoinmunitarias<sup>7</sup>. Los hallazgos incluyen pleocitosis linfocítica moderada, concentración de proteínas normal y bandas oligoclonales en el LCR. Si el diagnóstico se retrasa o los pacientes han sido tratados con plasmaféresis o inmunoglobulinas por vía intravenosa, los anticuerpos solo se detectan en el LCR<sup>4,9,11</sup>.

La biopsia cerebral no proporciona el diagnóstico de encefalitis anti-NMDA, solo cambios inespecíficos<sup>8</sup>.

Todos los pacientes deben ser examinados por un tumor subyacente, teratoma ovárico o un tumor testicular de células germinales<sup>7,8</sup>.

Alrededor del 75% de los pacientes con anticuerpos NMDAR se recuperan o tienen secuelas leves; el resto de ellos están severamente discapacitados o pueden incluso morir (4%)<sup>6</sup>.

En la gran mayoría de los casos, mejoran después de la resección de tumor<sup>7</sup>; el tratamiento quirúrgico dentro de los primeros 4 meses del inicio de los síntomas neurológicos ha demostrado ser el mejor predictor de recuperación<sup>6</sup>.

Otras modalidades de tratamiento incluyen corticoides, inmunoglobulina por vía intravenosa y plasmaféresis (primera línea); también se utilizan rituximab, ciclofosfamida y la azatioprina (segunda línea<sup>5</sup>). Los pacientes con terapia inmunosupresora respondieron al tratamiento con mayor lentitud que los tratados quirúrgicamente<sup>4-8,11</sup>. Las recaídas se producen en el 20-25% de los pacientes<sup>6,13,14</sup>, y en intervalos de meses o años, por lo general con una recuperación sustancial entre las recaídas.

Se recomienda una evaluación periódica de los teratomas ováricos al menos durante 2 años si los pacientes se han recuperado de la encefalitis<sup>8</sup>.

También se presenta en mujeres embarazadas debido a teratomas ováricos, los cuales fueron tratados con metilprednisolona, con Ig por vía intravenosa y plasmaféresis; sin embargo, mejoran rápidamente después del parto<sup>8</sup>.

## Conclusiones

Esta entidad debe ser considerada en pacientes jóvenes con rápidos cambios en la conducta, psicosis, importantes manifestaciones psiquiátricas, posturas o movimientos anormales, convulsiones, etc. Es importante saber que las mujeres embarazadas también pueden tener esta enfermedad.

El desconocimiento de la enfermedad y la poca especificidad de los análisis y las pruebas radiológicas a menudo conducen a confusión con enfermedades infecciosas, tóxico-metabólicas.

Además, debido al incremento en el diagnóstico de esta entidad, se ha podido determinar que la causa más prevalente de síndrome neoplásico asociado es el teratoma ovárico, cuando anteriormente se consideraba la neoplasia pulmonar.

El diagnóstico y la resección del tumor desempeñan un papel importante en la recuperación. El ultrasonido por vía abdominal es peor que el transvaginal en casos de teratomas ováricos pequeños, no ofrece ventajas considerables y puede retrasar el diagnóstico, como en el caso que presentamos.

En este caso, nuestra paciente tenía anemia hemolítica secundaria a inmunoglobulinas, que es un efecto secundario muy poco frecuente.

No existe un consenso en cuanto al seguimiento de esta afección tras el tratamiento quirúrgico y creemos que es importante determinar el intervalo y el tipo de este, por cuanto son mujeres jóvenes en las cuales puede reaparecer la enfermedad.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Dalmau J, Tuzum E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007;61:25–36.
2. Lau CG, Zukin RS. NMDA receptor trafficking in synaptic plasticity and neuropsychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8:413–26.
3. Waxman EA, Lynch DR. N-methyl-D-aspartate receptor subtypes: multiple roles in excitotoxicity and neurological disease. *Neuroscientists*. 2005;11:37–49.
4. Pruss H, Dalmau J, Arolt V, Wandinger KP. Anti-NMDA-receptor encephalitis. An interdisciplinary clinical picture. *Nervenarzt*. 2010;81:396. 398, 400, passim.
5. González-Valcárcel J, Rosenfeld MR, Dalmau J. Diagnóstico diferencial en la encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA. *Neurología*. 2010;25:409–13.
6. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: Case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2008;7:1091–8.
7. Revilla FJ, Mc Masters MD, Kobet CA, Espay AJ. Encephalitis associated with NMDA receptor antibodies: Recognizing a novel neuropsychiatric syndrome. *Rev Neuropsiquiatr*. 2010;73.
8. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. 2011;10:63–74.
9. Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol*. 2009;66:11–8.
10. Gable MS, Gavali S, Radner A, Tilley DH, Lee B, Dwyer L, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: report of ten cases and comparison with viral encephalitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28:1421–9.
11. Bayreuther C, Bourg V, Dellamonica J, Borg M, Bernardin G, Thomas P. Complex partial status epilepticus revealing anti-NMDA receptor encephalitis. *Epileptic Disord*. 2009;11:261–5.
12. Withley RJ. Herpes simplex encephalitis: adolescents and adults. *Antiviral Res*. 2006;71:141–8.
13. Irani SR, Bera K, Waters P, Zuliani L, Maxwell S, Zandi M, et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain*. 2010;133:1655–67.
14. Lai M, Hughes EG, Peng X, Zhou L, Gleichman AJ, Shu H, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol*. 2009;65:424–34.