



Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Casuística

Síndrome neuroléptico maligno asociado a encefalitis autoinmune por anticuerpos contra el receptor NMDA

Valeria Pastorino Cané^{a,*}, Florencia Lerchundi^a, Fernando Sassul^a,
Damián E. Consalvo^a, Mirtha Amores^a y Mariana Merovich^b

^a Servicio de Neurología, Hospital de Agudos Juan A. Fernández, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^b Servicio de Ginecología, Hospital de Agudos Juan A. Fernández, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 31 de agosto de 2017

Aceptado el 14 de enero de 2018

On-line el 16 de marzo de 2018

Palabras clave:

Encefalitis autoinmune

Síndrome neuroléptico maligno

N-metil-D-aspartato

Teratoma de ovario

R E S U M E N

Introducción: Se presenta el caso de una encefalitis autoinmune contra los receptores de n-metil-D-aspartato (NMDAR), cuya presentación atípica fue un síndrome neuroléptico maligno (SNM).

Caso clínico: Mujer de 23 años, que presentó delirio paranoide, tratada con antipsicóticos, presentando posteriormente un SNM. Con resultado positivo de los anticuerpos anti-NMDAR, se inició tratamiento con inmunoterapia. Se realizó una tomografía computarizada de abdomen y pelvis que evidenció un teratoma de ovario y se procedió a la exéresis quirúrgica.

Conclusión: Ante la sospecha de un paciente con SNM debe considerarse el diagnóstico de encefalopatía autoinmune, pudiendo cambiar el pronóstico de una entidad potencialmente reversible.

© 2018 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Neuroleptic malignant syndrome associated with anti-NMDA receptor encephalitis

A B S T R A C T

Introduction: We present the case of anti-NMDA receptor (NMDAR) encephalitis whose atypical course presented with neuroleptic malignant syndrome (NMS).

Case report: Female patient aged 23, who presented paranoid delusions, treated with antipsychotics and then presenting NMS. With positive NMDAR antibodies, immunotherapy was started. A computerized tomography of the abdomen and pelvis showed an ovarian teratoma. The tumor was removed with surgery.

Keywords:

Autoimmune encephalitis

Neuroleptic malignant syndrome

Anti-N-methyl-D-aspartate receptor

Ovarian teratoma ;

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pastorinovaleria@hotmail.com (V. Pastorino Cané).

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2018.01.002>

1853-0028/© 2018 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Conclusion: With patients under suspicion of SNM, a proper diagnosis of autoimmune encephalitis must be considered, as it may change the prognosis of a potentially-reversible entity.

© 2018 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Caso clínico

Mujer de 23 años de edad, sin antecedentes patológicos, que presentó 10 días antes del ingreso un cuadro caracterizado por apatía, delirio místico, alucinaciones y sensación de despersonalización. Por diagnóstico de psicosis aguda, se inició tratamiento con antipsicóticos y benzodiacepinas. Durante su evolución clínica presentó hipertermia, mutismo acinético y rigidez generalizada asociada con aumento de los valores séricos de la creatinofosfocinasa (CK) en 7.800 U, con presunción diagnóstica de síndrome neuroléptico maligno.

Los días posteriores la paciente presentó discinesia determinada por movimientos masticatorios, oro-faciales, taquicardia y excitación psicomotriz, requiriendo la administración de quetiapina a dosis bajas, rotándose luego, por elevar nuevamente los valores séricos de CK a clozapina. El análisis físico-químico del líquido cefalorraquídeo (LCR) fue normal y el dosaje de tóxicos en orina fue negativo. Se realizó una resonancia magnética (RM) de cerebro que no evidenció lesiones estructurales. El electroencefalograma reportó un patrón levemente desorganizado, sin actividad epileptiforme.

Con respecto a los resultados serológicos y de laboratorio, se obtuvo perfil tiroideo normal. El test de Elisa para virus de inmunodeficiencia humana, los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (C-Anca y P-Anca) fueron negativos. El antígeno del cáncer 125 (CEA 125), el antígeno del cáncer 19/9 (CEA 19/9), el complemento C3 y C4, y el proteinograma electroforético también fueron normales.

Consecutivamente, por presunción diagnóstica de encefalitis autoinmune, se realizó por inmunofluorescencia indirecta la determinación de anti-NMDAR IgG en suero. Obteniendo resultado positivo, se indicó tratamiento de protocolo consistente en inmunoterapia con metilprednisolona por vía intravenosa 5 g durante 5 días, con posterior descenso de corticoides por vía oral seguido de gammaglobulina 2 g/kg.

Por la asociación que existe entre la encefalitis mediada por anti-NMDAR y los tumores germinales en mujeres jóvenes, se solicitaron simultáneamente imágenes por tomografía computarizada de abdomen y pelvis, que evidenciaron una formación anexial derecha, heterogénea, de 120 × 83 mm, compatible con teratoma de ovario (fig. 1), apoyado con valores elevados del marcador tumoral: alfafetoproteína de 57 U/ml, siendo normal hasta 9,0 U/ml.

Se procedió a la exéresis quirúrgica con ooforectomía derecha, confirmándose el diagnóstico en los resultados de anatomía patológica de un teratoma de ovario inmaduro de grado 3 (fig. 2).

La paciente fue dada de alta 10 días posteriores al tratamiento quirúrgico, presentando mejoría significativa de los síntomas y sin requerimiento de tratamiento psiquiátrico de sostén.

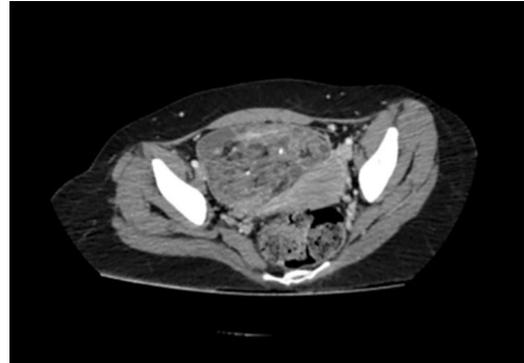


Figura 1 – TC de pelvis, formación anexial heterogénea.



Figura 2 – Anatomía patológica. Formación tumoral 16 × 12 × 7 cm.

Comentarios

La encefalitis límbica paraneoplásica (EPN), se describió en el año 1968 por Corsellis et al., manifestándose como un déficit agudo de pérdida de memoria, trastornos psiquiátricos y crisis convulsivas¹. Pero no es hasta el año 2007 cuando Dalmau et al. determinaron la asociación entre la EPN por teratoma de ovario en mujeres jóvenes, secundaria a la presencia de anticuerpos contra NMDAR². Actualmente, descrita como encefalitis autoinmune, pudiendo ser de causa paraneoplásica o no, dependiendo de si se asocia o no a la presencia de un tumor^{3,4}. El NMDAR es un complejo heterómero formado por la combinación de 2 subunidades GLUN1, con sitios de unión de glicina, con una subunidad GLUN2/GLUN3 con sitios de unión a glutamato, que le confieren heterogeneidad biofísica y farmacológica con diferente especificidad en el hipocampo^{5,6}. Los NMDAR son esenciales para regular la transmisión y la plasticidad neuronal sináptica. Su hiperactivación se manifiesta

con estados de excitotoxicidad^{7,8}. Fisiopatológicamente, esta entidad se desarrolla como un proceso selectivo y reversible donde existe una disminución (down regulation) en la expresión de NMDAR, habiendo internalización selectiva de aquellos receptores que estén marcados por los anticuerpos. Varios estudios indican que los anticuerpos IgG1, dirigidos contra las subunidades GLUN1, y con consecuente depleción de NMDAR en las neuronas del hipocampo, está asociada a encefalitis autoinmune por anti-NMDAR^{5,7-9}. La encefalitis autoinmune anti-NMDAR presenta una amplia variedad de manifestaciones clínicas, dependiendo de la fase de la enfermedad^{10,11}. En una fase prodrómica pueden ser: astenia, adinamia, cefalea, fiebre vómitos y diarrea. Después de 2 semanas, entran en una fase psicótica con apatía, depresión, déficit cognitivo, de memoria y cambios en el comportamiento. El delirio paranoide, las alucinaciones con manía y la irritabilidad suelen ser frecuentes. Seguida aparece la fase de no respuesta, caracterizada por mutismo acinético. La fase hiperkinética está marcada por las disquinesias oro-facio-linguales, coreoatetosis, movimientos anormales de miembros, rigidez y síntomas autonómicos que incluyen hipertermia, taquicardia, hipertensión, bradicardia, hipotensión e incontinencia urinaria. La hipoventilación con requerimiento de soporte ventilatorio por disminución del nivel de conciencia puede llegar en muchas oportunidades al estado de coma^{3,10-12}. Las convulsiones pueden desarrollarse en estadios tempranos de la enfermedad, con status epiléptico superrefractario. En la RM, en el 50% de los pacientes, se pueden observar en las secuencias T2 y FLAIR hiperintensidad en el hipocampo, el cerebelo, la corteza cerebral frontobasal y las regiones insulares, los ganglios basales, el tronco cerebral y la médula espinal, y no guarda relación con la severidad y la duración de los síntomas². La IRM, espectroscopia y tomografía por emisión de positrones (SPECT), mostraron resultados variables sin ser concluyentes^{4,13,14}. El LCR es inicialmente anormal en el 80% de los pacientes. El LCR es inicialmente anormal en el 80% de los pacientes. Los anticuerpos NMDAR en LCR suelen estar siempre, y en suero son detectados en un 80%^{13,14}. La biopsia de cerebro no estaría indicada de rutina. La detección de un tumor subyacente depende de la edad, el sexo y los antecedentes étnicos. En mujeres jóvenes, el tumor más relacionado con encefalitis autoinmune es el teratoma de ovario; otros tumores asociados pueden ser el neuroblastoma y el linfoma de Hodgkin^{2-6,11,12}.

El teratoma de ovario se detecta a través de una tomografía computarizada, una RM y un ultrasonido pélvico y transvaginal. Adicionalmente, marcadores tumorales, como el CA 125, la alfafetoproteína, la gonadotropina coriónica humana y la testosterona, pueden ser de ayuda, pero no se recomienda su evaluación sistemática debido a que, en la mayoría de los casos, suelen ser negativas. El tratamiento de primera línea de inmunoterapia está compuesto por corticoides sistémicos, inmunoglobulina por vía intravenosa o plasmaféresis¹⁶. El tratamiento de primera línea de inmunoterapia está compuesto por corticoesteroides sistémicos, inmunoglobulina intravenosa y/o plasmaféresis. El tratamiento de segunda línea de inmunoterapia está basado en rituximab, ciclofosfamida o ambas^{15,16}. El orden exacto de los tratamientos no fue definido. La inmunoterapia y la extirpación del tumor resultan en una mejoría sustancial del estado neurológico en el 80% de los pacientes^{2,15,17}. En un estudio observacional de cohorte

que evaluó a 577 sujetos se administraron como primera y segunda línea de inmunoterapia y se observó que el 53% de los pacientes tuvo mejoría a las 4 semanas de haber usado la primera línea de tratamiento; el grupo que no respondió tuvo mejoría luego de la administración de la segunda línea¹⁵. Cerca del 75% de los pacientes con encefalitis por anticuerpos por NMDAR se recuperan completamente. Debido al amplio espectro clínico que presentan los pacientes con encefalitis autoinmune por anti-NMDAR y su similitud en las diferentes fases de presentación, al remedar un SNM, se dificulta el diagnóstico de una entidad potencialmente reversible. Mujeres jóvenes, con alteración en la memoria, aprendizaje, la conducta y psicosis aguda, asociado a movimientos anormales típicos, como oro-facio-lingual, coreiformes, o distonías de extremidades, plantean un algoritmo diagnóstico de encefalitis anti-NMDAR¹⁸⁻²⁰.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Corsellis JA, Goldberg GJ, Norton AR. Limbic encephalitis and its association with carcinoma. *Brain*. 1968;91:481-96.
2. Dalmau J, Tuzun E, Wu H, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *A Neurol*. 2007;61:25-36.
3. Dalmau J, Rosenfeld MR. Autoimmune encephalitis update. *Neuro Oncol*. 2014;16:771-8.
4. Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1338:94-114.
5. Tuzun E, Zhou L, Baehring JM, Bannykh S, Rosenfeld MR, Dalmau J. Evidence for antibody-mediated pathogenesis in anti-NMDAR encephalitis associated with ovarian teratoma. *Acta Neuropathol*. 2009;118:737-43.
6. Hughes EG, Peng X, Gleichman AM, Lai M, Zhou L, Tsou R, et al. Parsons cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci*. 2010;30:5866-75.
7. Waxman EA, Lynch DR. N-methyl-D-aspartate receptor subtypes: multiple roles in excitotoxicity and neurological disease. *Neuroscientist* 2005;11:37-49.
8. Lau CG, Zukin RS. NMDA receptor trafficking in synaptic plasticity and neuropsychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8:413-26.
9. 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;76:108-19.
10. 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.
11. Sansing LH, Tüzün E, Ko MW, Baccon J, Lynch DR, Dalmau J. A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3:291-6.
12. Vitaliani R, Mason W, Ances B, Zwerdling T, Jiang Z, Dalmau J. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2005;58:594-604.

13. Pillai SC, Gill D, Webster R, Howman-Giles R, Dale RC. Cortical hypometabolism demonstrated by PET in relapsing NMDA receptor encephalitis. *Pediatr Neurol.* 2010;43:217-20.
14. Ances BM, Vitaliani R, Taylor R, Liebeskind DS, Voloschin A, Houghton DJ, et al. Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates. *Brain.* 2005;128:1764-77.
15. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Izuka 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.
16. Pham HP, Daniel-Johnson JA, Stotler BA, Stephens H, Schwartz J. Therapeutic plasma exchange for the treatment of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Clin Apher.* 2011;26:320-5.
17. Dalmau J, Lancaster E, Martínez-Hernández MR, Rosenfeld R, Balice-Gordon vclinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol.* 2011;10:63-74.
18. Viacoz A, Desestret V, Ducray F, Picard G, Cavillon G, Rogemond V, et al. Clinical specificities of adult male patients with NMDA receptor antibodies encephalitis. *Neurology.* 2014;82:556-63.
19. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology.* 2011;77:179-89.
20. Mann AP, Grebenciuova E, Lukas RV. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: Diagnosis, optimal management, and challenges. *Ther Clin Risk Manag.* 2014;10:517-25.