



Encefalitis autoinmunitaria secundaria a teratoma ovárico: un nuevo síndrome neuropsiquiátrico. Reporte de caso

Jiménez-Ruiz A,¹ Cárdenas-Sáenz O,² Ruiz-Sandoval JL³

Abstract

ANTECEDENTES: los síndromes neurológicos paraneoplásicos son trastornos asociados con neoplasias, casi siempre por autoanticuerpos producidos por el propio tumor, que causan autoinmunidad cruzada con antígenos en el sistema nervioso central. Hace poco se describió una nueva enfermedad neuropsiquiátrica en mujeres jóvenes con teratoma ovárico, que producen anticuerpos en contra del receptor de N-metil-D-aspartato, que es parte de los diferentes tipos de encefalitis límbicas.

CASO CLÍNICO: paciente de 20 años de edad, con un cuadro neuropsiquiátrico prominente con diagnóstico final de encefalitis límbica por anticuerpos anti rNMDA secundaria a teratoma ovárico, con remisión total del cuadro neurológico después del tratamiento multimodal.

CONCLUSIÓN: en nuestro conocimiento es el primer caso reportado de encefalitis límbica anti rNMDA debida a teratoma ovárico, con remisión completa del cuadro después del tratamiento multimodal con cirugía, inmunosupresión e inmunomodulación.

PALABRAS CLAVE: teratoma, encefalitis autoinmunitaria, NMDA, paraneoplásico.

Ginecol Obstet Mex. 2017 Jul;85(7):472-479.

Autoimmune encephalitis secondary to ovarian teratoma: a new neuropsychiatric syndrome. Report of one case

Jiménez-Ruiz A,¹ Cárdenas-Sáenz O,² Ruiz-Sandoval JL³

Abstract

BACKGROUND: paraneoplastic neurological syndromes are disorders associated with neoplasias, generally from autoantibodies produced by the tumor itself that cause crossed immunity with antigens in the central nervous system. A new neuropsychiatric disease was described recently in young women with ovarian teratoma that produce antibodies against the N-methyl-D-aspartate receptor that is part of the spectrum of limbic encephalitis.

¹ Residente de cuarto año de Medicina interna.

² Residente de segundo año de Medicina interna.

³ Jefe del servicio de Neurología.

Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México.

Recibido: diciembre 2017

Aceptado: mayo 2017

Correspondencia

Dr. Amado Jiménez Ruiz
amadojim@yahoo.com

Este artículo debe citarse como

Jiménez-Ruiz A, Cárdenas-Sáenz O, Ruiz-Sandoval JL. Encefalitis autoinmunitaria secundaria a teratoma ovárico: un nuevo síndrome neuropsiquiátrico. Reporte de caso. Ginecol Obstet Mex. 2017 julio;85(7):472-479.



CLINICAL CASE: 20 year old patient with a significant neuropsychiatric picture with a final diagnosis of limbic encephalitis from anti rNMDA antibodies secondary to ovarian teratoma, and total remission of the neurological picture after multimodal treatment.

CONCLUSION: to our knowledge it is the first case of anti rNMDA limbic encephalitis due to ovarian teratoma reported with complete remission of the picture after multimodal treatment with surgery, immunosuppression and immunomodulation.

KEY WORDS: teratoma, autoimmune encephalitis, NMDA, paraneoplastic

¹ Residente de cuarto año de Medicina interna.

² Residente de segundo año de Medicina interna.

³ Jefe del servicio de Neurología.

Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México.

Correspondence

Dr. Amado Jiménez Ruiz
amadojim@yahoo.com

ANTECEDENTES

Los síndromes paraneoplásicos neurológicos suelen resultar de una reactividad cruzada entre células tumores y antígenos del sistema nervioso central. Los más conocidos son la encefalitis límbica, la degeneración cerebelosa y el síndrome de *opsoclonus mioclonus*.¹ La encefalitis límbica se ha asociado con una diversa cantidad de producción de proteínas, pero sólo recientemente se ha descrito con anticuerpos en contra del receptor de N-metil-D-aspartato (rNMDA).²

Los tumores del ovario son hallazgos comunes en mujeres. Las neoplasias germinales representan, aproximadamente, 20-25% y los teratomas son el tipo más común. La mayor parte de estos tumores se encuentra en mujeres jóvenes antes de los 50 años de edad. Se clasifican en cuatro categorías: maduro, inmaduro, maligno y monodermo. Casi todos son quísticos y 10-15% son bilaterales; pueden contener tejido embrionario de las tres capas (ectodermo, mesodermo y endodermo). Las complicaciones comunes de este tipo de tumor incluyen: torsión del pedículo, ruptura tumoral, infección y anemia hemolítica.

Recientemente se describió un síndrome en pacientes con teratoma y anticuerpos en contra del receptor de N-metil-D-aspartato, llamado encefalitis rNMDA que es parte de los diferentes tipos de síndromes neurológicos que afectan el sistema límbico.²

Se describe el caso de una mujer joven, previamente sana, que llegó al servicio de urgencias con convulsiones y síntomas psiquiátricos prominentes, con diagnóstico reciente de encefalitis límbica debido a anticuerpos en contra del receptor NMDA, secundario a teratoma ovárico. Tuvo remisión total del cuadro después de la resección del tumor, tratamiento con esteroides e inmunoglobulina intravenosa.

Hasta donde investigamos, el caso aquí reportado es el primero en el país de encefalitis límbica debida a teratoma ovárico con anticuerpos anti rNMDA positivo, con remisión completa. Es importante resaltar la atención multidisciplinaria en el tratamiento de esta paciente que incluye servicios médicos (medicina interna, neurología y psiquiatría) y quirúrgicos (ginecología, cirugía general y oncocirugía).

Para el ginecólogo es importante tener en mente este diagnóstico en pacientes con teratoma que podría llegar a tener manifestaciones clínicas o que son consultados por un servicio médico (medicina interna o neurología) para ooforectomía, porque forma parte de un tratamiento potencialmente curativo, y para vigilancia a largo plazo.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 20 años de edad, previamente sana, que dos semanas antes del ingreso al hospital comenzó con alteraciones del comportamiento, referidas por los familiares como: llanto frecuente, ansiedad generalizada, miedo y alucinaciones visuales y auditivas. Diez días previos tuvo risa inapropiada, febrícula y el día de ingreso una convulsión tónico-clónica generalizada.

Los antecedentes de importancia incluían: ooforectomía unilateral dos años previos (en un hospital privado) indicada por un quiste ovárico, aparentemente roto. No pudo conseguirse un reporte patológico de la muestra obtenida en aquel entonces. No había comenzado la vida sexual activa y no estaba tomando ningún tratamiento farmacológico ni método de anticoncepción. Sus ciclos menstruales eran regulares, cada 28 días de 3 a 4 días por ciclo. La menarquia se registró a los 13 años y la fecha de la última menstruación había sido una semana previa a su ingreso al hospital.

El examen físico general fue normal, incluidos: exploración de cabeza y cuello, cardiorrágica, abdominal y ginecológica. Al examen neurológico resaltaron las fluctuaciones del estado mental, desde agitación psicomotriz hasta catatonía franca. La evaluación completa de las funciones mentales fue imposible debido a la pobre cooperación de la paciente. Las discinesias orofaciales eran frecuentes y prominentes. La fuerza muscular estaba ligeramente disminuida de manera generalizada (4/5), y los reflejos se

encontraban aumentados, también de manera generalizada. Por las condiciones de la paciente no se pudo evaluar la sensibilidad, cerebelo o la marcha. No había reflejos atáxicos. Llamaba la atención una respuesta paradójica al dolor (estímulos dolorosos como el toque con aguja no generaban ninguna respuesta).

Se realizaron las siguientes pruebas, con los resultados descritos.

- La tomografía axial computada sin administración de contraste se reportó normal por el servicio de Neurorradiología.
- Punción lumbar: presión de apertura normal, negativa para células, glucosa y proteínas en parámetros normales.
- Panel viral extenso, incluidos: herpes simple tipos 1 y 2, negativos. Cultivos de líquido cefalorraquídeo negativos para bacterias y hongos, tinta china negativa para microorganismos.
- En la resonancia magnética con administración de gadolinio se observaron hiperintensidades bilaterales y simétricas en los lóbulos temporales, sobre todo en la zona insular y del hipocampo (**Figura 1**).
- Los estudios de sangre, incluidos: biometría hemática, química sanguínea y electrolitos séricos, y las pruebas de función hepática y tiroideas resultaron en parámetros normales.
- Serológicamente, anticuerpos anti-nucleares negativos, concentraciones normales de complemento y marcadores de inflamación (PCR y VSG). Coombs, VDRL y procalcitonina negativos. Hemocultivos y urocultivos negativos para bacterias u hongos, concentraciones normales de marcadores tumorales, incluidos β -HCG, CA-125 y α -fetoproteína.

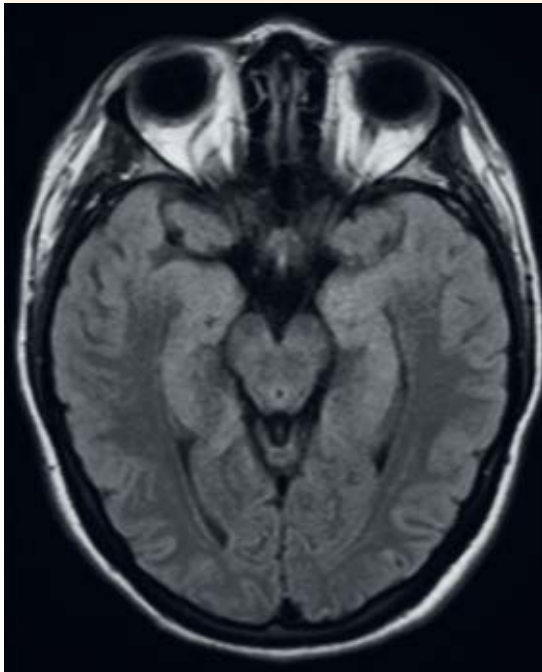


Figura 1. Resonancia magnética de cráneo en secuencia FLAIR. Aumento de intensidad en hipocampos y lóbulos temporales, bilateral y simétrica.

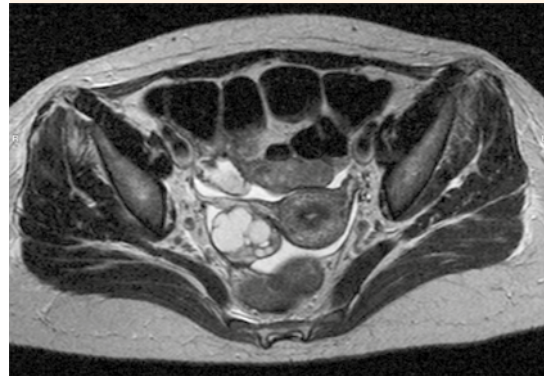


Figura 2. Resonancia magnética de pelvis. Quiste anexial complejo derecho, ausencia de ovario izquierdo.



Figura 3. Tomografía axial computada de pelvis. Masa anexial derecha con calcificación y necrosis quística consistente con teratoma.

- Electroencefalograma con actividad lenta de manera generalizada, sin foco epileptiforme.
- La resonancia magnética de la pelvis mostró la ausencia quirúrgica del ovario derecho e izquierdo con un quiste complejo (**Figura 2**).
- La tomografía axial computada de la pelvis puso de manifiesto una masa anexial con calcificaciones, sumamente sospechosa de teratoma ovárico (**Figura 3**).
- Líquido cefalorraquídeo positivo para anticuerpos contra r de NMDA (resultado cualitativo, obtenido después del alta de la paciente).

Se comenzó el tratamiento empírico con metilprednisolona intravenosa (1 g al día durante 5 días). Se le realizó ooforectomía derecha (tenía ooforectomía izquierda) y después de la cirugía se le administró inmunoglobulina a dosis de 0.4 g/kg durante 5 días. Continuó con un esquema de reducción de una dosis de 1/mg/kg/día. El examen patológico del tumor fue consistente con teratoma ovárico (**Figura 4**).

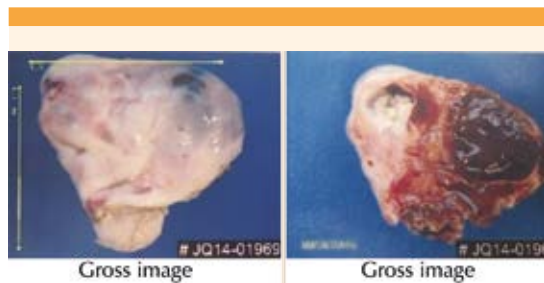


Figura 4. Teratoma quístico maduro (quiste dermoide), quiste folicular y quiste lúteo hemorrágico. Negativo para malignidad.

Después del primer curso de esteroides, la condición clínica de la paciente mejoró, con disminución importante de la temperatura, desaparición de la fiebre, con periodos intermitentes de lucidez durante los que pudo comunicarse con sus padres y seguir comandos simples. Tres días después de la resección del tumor y de completar cinco días de inmunoglobulina intravenosa se le retiraron el catéter urinario y la sonda nasogástrica (que se le colocaron al ingreso), pero sin poder deambular. Se dio de alta al día 35 y se revisó después de una semana, en silla de ruedas, pero sin poderse comunicar verbalmente con su familia. Un mes después comenzó a deambular de manera independiente. Un año después, comenzó a trabajar y a estudiar, sin secuelas neurológicas discernibles. A pesar de todo el cuadro y la internación prolongada, no recuerda nada del evento.

DISCUSIÓN

Los receptores de NMDA son ligandos dependientes de canales iónicos, importantes para la transmisión sináptica y la plasticidad neuronal. Estos receptores tienen dos subunidades: NR1 unido a glicina y NR2 unido a glutamato.³

La encefalitis rNMDA la describieron Dalmau y colaboradores en 2007.⁴ Los primeros reportes

se describieron en mujeres jóvenes, con síntomas psiquiátricos agudos, convulsiones, alteraciones en la memoria, inestabilidad autonómica e hipoventilación central, asociados con teratoma ovárico. La resección de este tumor y la terapia inmunológica se describen como tratamientos efectivos en la mayoría de los casos, aunque también se ha descrito en pacientes sin tumor, o quienes lo tienen después de meses o años, luego de un primer evento neurológico, sobre todo en niños.

Los teratomas son tumores germinales, casi siempre compuestos de múltiples tejidos, derivados de una o más de las tres líneas embrionarias. El teratoma ovárico frecuentemente se descubre como un tumor incidental en la exploración física, algún estudio radiológico pélvico o durante la cirugía abdominal por alguna otra causa.

Un estudio retrospectivo efectuado en Japón describió a cuatro mujeres jóvenes que inicialmente fueron diagnosticadas con encefalitis juvenil no herpética, quienes tuvieron manifestaciones clínicas similares a las que padecieron encefalitis anti r NMDA y teratoma.⁵ El análisis del líquido cefalorraquídeo se estudió durante la fase sintomática de la enfermedad después de siete años, se corroboró la existencia de estos anticuerpos en todos los pacientes. La mayoría de las pacientes con teratomas ováricos no producen anticuerpos y quienes tienen tumores de células germinales suelen no tener síntomas neurológicos.

La manifestación clínica suele ser subaguda e incluye un diagnóstico diferencial muy extenso. Suele comenzar con un pródromo sugerente de infección viral (cefalea, fiebre y síntomas respiratorios) seguido de psicosis, amnesia, convulsiones e hipercinesia, con un patrón característico de discinesias orolinguales. Los hallazgos electroencefalográficos no siempre son específicos e incluyen actividad lenta generaliza-



da, aunque se han reportado focos epilépticos. La tomografía axial computada de cráneo casi siempre se reporta normal, pero en la resonancia magnética cerca de 50% de los pacientes tiene aumento de señal en áreas mesotemporales, con hiperintensidades en FLAIR y T2, aunque puede ser normal. El análisis del líquido cefalorraquídeo suele revelar una pleocitosis linfocítica en 60% de los casos y positividad para anticuerpos anti r NMDA. La verdadera incidencia se desconoce, pero es más común en mujeres jóvenes con teratoma ovárico. La mayoría de los pacientes tiene marcadores tumorales negativos, incluidos CA-125, β -HCG, α -fetoproteína y testosterona.^{6,7,8}

Las pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico durante los primeros cuatro meses posteriores al inicio de los síntomas neurológicos tuvieron mejor pronóstico.⁹⁻¹² El tratamiento de elección incluye la resección del tumor, inmunoterapia (esteroides, IGIV, plasmaféresis) o una combinación de ambos. Los casos resistentes se pueden tratar con ciclofosfamida o rituximab.¹³

Cuando la paciente no reaccionó favorablemente al tratamiento convencional y se descartaron las encefalitis infecciosas se consideraron las causas paraneoplásicas y se inició el tratamiento empírico. En virtud de la alta incidencia del teratoma oculto, se procedió a la búsqueda extensa del tumor, que finalmente resultó en un diagnóstico específico.

El sistema límbico es bien conocido por su participación en las emociones, el comportamiento, la motivación y la memoria. Esta enfermedad subraya la expresión clínica variada de su afectación y quizá sirva para modelo neuroendocrino en un futuro.

La variedad de síntomas y su expresión clínica deben reunir a un equipo multidisciplinario que incluya servicios médicos y quirúrgicos

para el mejor desenlace clínico. El ginecólogo forma parte importante en el tratamiento de esta neoplasia debido a la intervención quirúrgica como opción definitiva y en el seguimiento del reemplazo hormonal y la anticoncepción en los supervivientes, la mayoría de ellas mujeres jóvenes en edad reproductiva. Un porcentaje significativo de las pacientes sin tumor en un inicio pueden tenerlo meses o años después, por eso requieren vigilancia ginecológica continua. La paciente del caso aquí comunicado tenía antecedente de ooforectomía unilateral, por eso se planteó la cistectomía del ovario afectado, que no fue posible debido a que con frecuencia se encuentra tejido microscópico tumoral residual en tejido macroscópicamente sano que podría seguir produciendo autoanticuerpos y aumentar el riesgo de recurrencia. Sin embargo, se pudo preservar el útero porque no tenía alteración alguna.

Las limitaciones del caso incluyen la falta de seguimiento a largo plazo para vigilar las nuevas manifestaciones neuropsiquiátricas, las consecuencias del reemplazo hormonal indicado por ooforectomía bilateral, la primera en su infancia y la segunda por el teratoma.

CONCLUSIÓN

Las pacientes con sospecha de encefalitis límbica representan un verdadero reto diagnóstico. Cuando se sospecha este diagnóstico deben considerarse los estudios de imagen, incluidos la tomografía axial computada y la resonancia magnética nuclear, electroencefalograma y punción lumbar. Cuando se han excluido otras causas es importante considerar las causas inflamatorias autoinmunitarias, sobre todo agentes infecciosos, que aún representan la causa tratable más común de encefalitis, sobre todo por virus herpéticos. La paciente del caso aquí comunicado tuvo un cuadro prodrómico de fiebre de bajo grado, labilidad emocional, síntomas psicóticos,

disicinesias orofaciales, rigidez y extrapiramidalismo, de una manera subaguda, previamente sin enfermedades conocidas.

La encefalitis anti rNMDA es un trastorno subdiagnosticado, casi siempre clasificado como un cuadro psiquiátrico primario, circunstancia que retrasa el diagnóstico y tratamiento apropiados. Muchos pacientes tienen hospitalizaciones prolongadas, incluida la estancia en unidades de cuidados intensivos, debido a ventilación mecánica e infecciones nosocomiales. Para poder obtener la mejor respuesta terapéutica es necesario tener un alto grado de sospecha de esta enfermedad.¹⁴⁻¹⁶

En mujeres jóvenes con un cuadro psiquiátrico prominente y después de haber descartado las causas más comunes de encefalitis, la conducta médica debe incluir un ultrasonido pélvico o tomografía axial de pelvis como tamizaje de teratoma ovárico. En pacientes con teratoma ovárico debe tenerse un alto grado de sospecha de actividad paraneoplásica, sobre todo en quienes tienen síntomas neuropsiquiátricos, luego de haber descartado otras causas.

Los pacientes sin tumor pueden tenerlo meses o años después del cuadro neurológico inicial; por esto requieren vigilancia continua y recibir consejo acerca del método anticonceptivo apropiado si permanecen con inmunosupresión a largo plazo, sobre todo si están recibiendo azatioprina o mofetil micofenolato, ambos fármacos categoría D en el embarazo. Estas pacientes deben contar con una prueba de embarazo previo al tratamiento y de ahí congruente con la correlación clínica en el resto de las visitas. Para futuros embarazos se recomienda esperar, por lo menos, seis meses después de la suspensión del tratamiento, sobre todo por el efecto retrasado del mofetil micofenolato. También es importante considerar los métodos anticonceptivos reversibles de larga acción porque muchas pacientes

persisten con trastornos cognitivos, con alteraciones en la memoria y trastornos del control de los impulsos, por lo que hace un régimen estricto de anticoncepción oral difícil de seguir.¹⁷ El tratamiento primario debe ser la extirpación quirúrgica por laparoscopia.¹⁸

Agradecimientos

Al Dr. Joseph Dalmau por el análisis gratuito del LCR, al servicio de Ginecología, Cirugía General, Oncología, Neurología y Psiquiatría del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Una mención especial a Gabriel de la Torre Ribó por su ayuda en transportar el LCR al laboratorio del Dr. Dalmau en Barcelona, España.

REFERENCIAS

1. Didelot A, Honnorat J. Paraneoplastic disorders of the central and peripheral nervous systems. Handbook of Clinical Neurology. 2nd ed. Oxford 2014;121:1159-79.
2. Zaborowski MP, Spaczynski M, Nowak-Markwitz E, Michalak S. Paraneoplastic neurological syndromes associated with ovarian tumors. J Cancer Res Clin Oncol. 2015; 141:99-108.
3. Revilla F, McMasters M, Kobet C, Espay A. Encephalitis associated with NMDA receptor antibodies: Recognizing a novel neuropsychiatric syndrome. Rev Neuropsiquiatria 2010;73:20-25.
4. Dalmau J, Tuzun 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.
5. Kusuhara T, Shoji H, Kaji M, Ayabe M, Hino H. Non-herpetic acute limbic encephalitis. Rinsho Shinkeigaku 1994;34:1083-1088.
6. Rosenfeld M, Dalmau J. Anti-NMDA-Receptor Encephalitis and Other Synaptic Autoimmune Disorders. Curr Treat Options Neurol 2011; 13: 324-332.
7. Lang B, Christian G, Bien G, Vincent A. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. Brain Journal of Neurology 2010; 133: 1655-1667.
8. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld M, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. Lancet Neurol 2011; 10: 63-74.



9. Lizuka T, Sakai F, Monzen T, Yoshii S, Ligaya M, Suzuki K, MD, Lynch D.R., Suzuki N et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: Long-term outcome without tumor removal. *Neurology* 2008; 70: 504–511.
10. Dalmau J, Tüzün 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.
11. 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: 1091–1098.
12. 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.
13. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Lizuka 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
14. Bataller L, Kleopa KA, Wu GF, Rossi JE, Rosenfeld MR, Dalmau J. Autoimmune limbic encephalitis in 39 patients: immunophenotypes and outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78:381-5.
15. González-Valcárcel J, Rosenfeld MR, Dalmau J. Differential Diagnosis in encephalitis NMDA receptor antibodies. *Neurology* 2010; 25: 409-413.
16. Dale RC, Irani SR, Brilot F, Pillai S, Webster R, Gill D, et al. NMDA receptor antibodies in pediatric dyskinetic encephalitis lethargica. *Ann Neurol* 2009; 66: 704-9.
17. Mann A, Grebenciucova E, Lukas R. Anti- N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: diagnosis, optimal management, and challenges. *Ther Clin Risk Manag* 2014;10:517-25.
18. Briones-Landa CH, Ayala-Yáñez R, Leroy-López L. Comparación del tratamiento laparoscópico vs laparotomía en teratomas ováricos. *Ginecol Obstet Mex* 2010;78:527-532.

AVISO PARA LOS AUTORES

Ginecología y Obstetricia de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems (OJS)* que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.