



## Encefalitis paraneoplásica

Luis Guillermo Moreno-Madrigal,<sup>1</sup> Alejandro Ernesto-Díaz,<sup>2</sup> Verónica Miyo Oikawa-Sakaguchi<sup>3</sup>

### Resumen

La encefalitis límbica paraneoplásica es una condición rara, de origen autoinmune, asociada a gran variedad de tipos de cáncer y se caracteriza por síntomas neuropsiquiátricos. Nuestra paciente presentó dolor abdominal de dos semanas de evolución y desarrolló subsecuentemente bradipsiquia, convulsiones y deterioro del estado mental, habla incomprensible, agresividad y finalmente catatonia. Posteriormente en su curso clínico, se descubrió un teratoma ovárico inmaduro como la única causa plausible de su cuadro clínico. El tumor fue resecado y se administró inmunoglobulina intravenosa y plasmáferesis. Pese a ello, la paciente falleció poco tiempo después.

**Palabras clave:** Encefalitis, límbica, paraneoplásica, teratoma.

### Summary

Paraneoplastic limbic encephalitis is a rare condition, of autoimmune origin, associated with a wide range of malignancies and is characterized by neuropsychiatric symptoms. Our patient presented with abdominal pain of two weeks duration and subsequently developed bradypsychia, seizures, deterioration of mental status, incomprehensible speech, combativeness and ultimately catatonia. Late in the clinical course, an immature ovarian teratoma was discovered as the only plausible cause of her clinical presentation. The tumor was resected and she was administered intravenous immunoglobulin and plasmapheresis. In spite of this, the patient died shortly thereafter.

**Key words:** Encephalitis, limbic, paraneoplastic, teratoma.

### INTRODUCCIÓN

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos son un grupo heterogéneo de padecimientos causados por mecanismos distintos a la enfermedad metastásica, deficiencias metabólicas o nutricionales, infecciones,

coagulopatía o efectos adversos de tratamientos oncológicos. Estos síndromes pueden afectar cualquier parte del sistema nervioso, dañando áreas múltiples o específicas. Aunque es uno de los síndromes neurológicos paraneoplásicos más comunes, la encefalitis límbica sigue siendo un diagnóstico muy raro. Está asociado a una amplia variedad de tipos de cáncer, siendo el teratoma ovárico el más común en mujeres. Los autoanticuerpos dirigidos contra antígenos tumorales explican el mecanismo por el cual el sistema nervioso se ve afectado.<sup>1</sup>

### REPORTE DE CASO

Paciente femenina de 22 años de edad que ingresó al Servicio de Urgencias del Hospital ISSSTECAli en Tijuana, Baja California, con bradilalia, bradipsiquia, somnolencia, agresividad y crisis convulsivas tónico-clónicas que venía desarrollando en los cuatro días previos. Dos semanas antes había sido tratada en otro servicio médico por dolor abdominal tipo cólico. Como antecedentes de importancia padecía de obesidad mórbida, siendo negados etilismo, tabaquismo u otras toxicomanías, hospitalizaciones o cirugías previas. Sus ciclos menstruales eran regulares.

#### Correspondencia:

Luis Guillermo Moreno-Madrigal

Correo electrónico: dr.luismoreno23@gmail.com

Aceptado: 20-12-2016.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

En sus antecedentes familiares destacaba una tía materna con tumor ovárico.

A su ingreso la paciente se encontraba alerta pero desorientada, ansiosa y agresiva. Su habla era inicialmente coherente, aunque bradilálica. La exploración cardiopulmonar y abdominal fue normal, al igual que el resto de la exploración neurológica. Se solicitó citometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de coagulación, función hepática y examen general de orina, así como panel toxicológico, reportándose normales. Radiografía simple de abdomen aparentemente sin alteraciones. Fue ingresada al Servicio de Medicina Interna y se solicitó interconsulta al Servicio de Neurología. Debido a la sospecha de encefalitis herpética, se inició tratamiento a base de aciclovir intravenoso y anticonvulsivantes. La imagen por resonancia magnética de encéfalo con y sin gadolinio se reportó normal. El líquido cefalorraquídeo era de aspecto claro, con citológico, citoquímico, tinción de Gram, prueba con hidróxido de potasio y cultivos sin resultados relevantes. Se solicitaron estudios en sangre para detección de metales pesados, virus de inmunodeficiencia humana, sífilis, enfermedad de Lyme, hepatitis B y C, anticuerpos antivirus herpes simple, anti-Smith, anti-cardiolipinas y anti-ADN (ácido desoxirribonucleico) de doble cadena, los cuales fueron todos negativos. Otras pruebas serológicas descartaron porfiria intermitente aguda y encefalitis de Hashimoto.

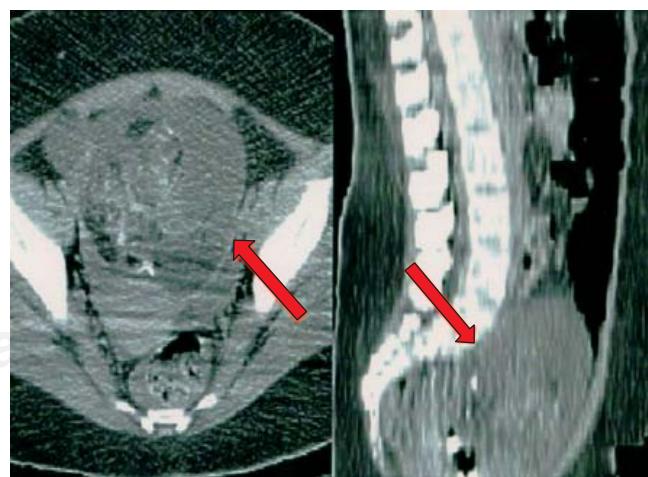
El estado clínico de la paciente continuó deteriorándose, con alucinaciones visuales, períodos fluctuantes de agitación e indiferencia al medio, discinesias orofaciales, ocasionalmente rigidez catatónica y finalmente habla incomprensible. Al vigésimo día de hospitalización tras descartar todo lo mencionado, se consideró el diagnóstico de encefalitis límbica paraneoplásica, aunque hasta entonces no se conocía ningún antecedente oncológico. Con base en la edad y género de la paciente, así como en su historia de dolor abdominal, se sospechó de un tumor de origen ginecológico. Un ultrasonido pélvico detectó una masa quística de gran tamaño, misma que una tomografía axial computarizada definió como un probable teratoma ovárico. Se solicitaron marcadores tumorales, de los cuales se encontró con elevación de CA-125.

La paciente fue sometida a laparotomía, la cual reveló un tumor ovárico derecho de aproximadamente 15 centímetros de diámetro, con torsión de su pedículo vascular. Por otra parte, se observó el ovario izquierdo poliquístico, escaso líquido de ascitis y dos miomas subserosos, de tres y cuatro centímetros, respectivamente. Se resecó el tumor ovárico derecho, el cual pesó dos kilogramos. Una disección parcial reveló en su interior

abundante líquido de color café oscuro, múltiples proyecciones digitiformes, estructuras amorfas de aspecto cartilaginoso y pelo. El reporte histopatológico confirmó un teratoma inmaduro. Se inició tratamiento con inmunoglobulina intravenosa, así como plasmaféresis por cinco días. No obstante, en su día 34 de hospitalización, la paciente presentó paro cardiorrespiratorio, sin respuesta a maniobras básicas y avanzadas de reanimación cardiopulmonar. No fue posible solicitar oportunamente estudios inmunológicos para síndromes neurológicos paraneoplásicos, ya que en el hospital no se disponía de ellos. Los familiares no consintieron la realización de necropsia.

## DISCUSIÓN

La presentación clínica de nuestra paciente es consistente con lo descrito en la literatura como encefalitis límbica paraneoplásica, un trastorno caracterizado por una amplia variedad de síntomas neuropsiquiátricos: cambios en la personalidad, irritabilidad, depresión, alteraciones del habla, crisis convulsivas, amnesia, movimientos anormales y a veces demencia. Algunos pacientes también desarrollan signos de disfunción diencefálica-hipotalámica, incluyendo somnolencia, hipertermia, hiperfagia y con menor frecuencia, deficiencias hormonales hipofisarias.<sup>2-5</sup> La encefalitis límbica tiene múltiples etiologías. Es primordial identificar casos e iniciar un tratamiento dirigido tan pronto como sea posible, pues algunos casos pueden ser tratados de manera eficaz y son potencialmente reversibles. La mnemotec-



**Figura 1.** Tomografía axial computarizada abdominal y pélvica (corte axial y reconstrucción en corte sagital). Masa pélvica, probable teratoma ovárico (flechas).

nia VITAMINS (vascular, infeccioso, tóxico-metabólico, autoinmune, metastásico-neoplásico, iatrogénico, neurodegenerativo y sistémico) es útil para considerar sistemáticamente posibles etiologías en estos pacientes.<sup>1</sup> En 60% de los casos la encefalitis límbica es un trastorno paraneoplásico. Independientemente del tipo tumoral, los síntomas neurológicos preceden al descubrimiento del tumor por semanas o meses. Aunque la patogénesis no se comprende en su totalidad, se presume que una respuesta humoral de células T citotóxicas contra antígenos proteínicos neuronales (por lo regular también expresados por el tumor subyacente) causa los síntomas neurológicos. Dependiendo del tipo de cáncer pueden existir anticuerpos contra antígenos de superficie (por ejemplo: anti-VGKC o anti-NMDAR) o contra antígenos intracelulares (anti-Hu, Ma, CV2 o anfifisina).<sup>3</sup> Un comité internacional de neurólogos ha establecido una serie de criterios diagnósticos rigurosos.<sup>6</sup> Estos criterios clasifican los casos como “definitivos” o “posibles”.

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos definitivos son:

- Un síndrome “clásico” acompañado de un tipo de cáncer que se ha desarrollado en los primeros cinco años del síndrome neurológico. Un síndrome clásico se define como un síndrome neurológico que con frecuencia se asocia a cáncer. Los síndromes clásicos incluyen encefalitis límbica, encefalomielitis, degeneración cerebelar subaguda, mioclono-opsoclono, neuropatía sensorial subaguda, pseudo-obstrucción gastrointestinal subaguda, síndrome de Lambert-Eaton y dermatomiositis.
- Síndromes no clásicos que se resuelven o muestran mejoría significativa después del tratamiento del cáncer sin inmunoterapia concomitante.
- Síndromes no clásicos con anticuerpos paraneoplásicos positivos y un cáncer que se ha desarrollado dentro de cinco años del diagnóstico del síndrome paraneoplásico.
- Síndromes neurológicos con anticuerpos bien caracterizados (anti-Hu [ANNA-1], Yo [PCA-1], Ma1, Ma2, CV2/CRMP5, Tr, Ri [ANNA-2] o anfifisina) sin un diagnóstico de cáncer.

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos posibles incluyen:

- Un síndrome clásico en un paciente con alto riesgo de un tipo de cáncer asociado (no detectado aún), sin anticuerpos paraneoplásicos.
- Un síndrome neurológico con anticuerpos paraneoplásicos parcialmente caracterizados (Anti-Zic 4, mGluR1,

ANNA-3, PCA-2 o anticélulas bipolares de la retina), pero sin cáncer.

- Un síndrome no clásico sin anticuerpos paraneoplásicos y sin cáncer dentro de los últimos dos años del diagnóstico.

Nuestra paciente reunió el primer criterio diagnóstico enumerado para un síndrome definitivo. Todas las pruebas antes mencionadas descartaron otras etiologías. Si bien no fue posible medir anticuerpos paraneoplásicos, éstos sólo se detectan en 60% de todos los casos y no son imprescindibles para el diagnóstico. Los teratomas son las neoplasias malignas más comunes encontradas en mujeres jóvenes con síndromes neurológicos paraneoplásicos.<sup>1</sup> Otras neoplasias causales de encefalitis límbica reportadas en la literatura son cáncer pulmonar microcítico, tumores testiculares, timoma, cáncer de mama y linfoma de Hodgkin.<sup>1,3</sup> Pruebas que complementan el diagnóstico incluyen: electroencefalograma (actividad epileptiforme o enlentecimiento focal o generalizado en 50-60% de los casos),<sup>7</sup> imagen por resonancia magnética (mientras que hay autores que reportan ausencia de alteraciones en la mayoría de pacientes en algunas series, otros han observado lesiones hiperintensas en T2 en lóbulos temporales hasta en 83% de los casos),<sup>7,8</sup> detección de anticuerpos paraneoplásicos en líquido cefalorraquídeo<sup>9</sup> y tomografía por emisión de positrones-fluorodesoxiglucosa (hipermetabolismo en uno o en ambos lóbulos temporales).<sup>10</sup> La resección tumoral es de vital importancia para la mejoría o estabilización de los síntomas. Otras opciones incluyen corticosteroides, inmunoglobulina intravenosa, plasmaféresis, rituximab, ciclofosfamida, azatioprina y terapia electroconvulsiva. Sin embargo, éste es un padecimiento potencialmente letal. La causa del deceso en nuestra paciente fue probablemente el compromiso de funciones vitales secundario al proceso autoinmune en el sistema nervioso central, lo cual es la principal causa de muerte en estos pacientes.<sup>5,8,11</sup>

## REFERENCIAS

1. Restrepo-Bernal D, Cardeño-Castro CA. Limbic encephalitis in a 41 year-old female with a mediastinal mass and behavior changes. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2009; 38: 367-378.
2. Koide R, Shimizu T, Koike K, Dalmau J. EFA6A-like antibodies in paraneoplastic encephalitis associated with immature ovarian teratoma: a case report. *J Neurooncol.* 2007; 81: 71-74.
3. Rosenfeld MR, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis associated with small-cell lung cancer. *Commun Oncol.* 2007; 4: 491-494.
4. 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.
5. Revilla FJ, McMasters MD, Kobet CA, Espay AJ. Encephalitis associated with NMDA receptor antibodies: Recognizing a novel neuropsychiatric syndrome. *Rev Neuropsiquiatr.* 2010; 73: 20-21.
6. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic

- neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75: 1135-1140.
- 7. Lawn ND, Westmoreland BF, Kiely MJ, Lennon VA, Vernino S. Clinical, magnetic resonance imaging, and electroencephalographic findings in paraneoplastic limbic encephalitis. *Mayo Clin Proc*. 2003; 78: 1363-1368.
  - 8. Braakman HMH, Moers-Hornikx VMP, Arts BMG, Hupperts RMM, Nicolai J. Pearls & Oy-sters: electroconvulsive therapy in anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2010; 75: e44-e46.
  - 9. Vitaliani R, Mason W, Ances B, Zwerdling T, Zhilong J, Dalmau J. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2005; 58: 594-604.
  - 10. Basu S, Alavi A. Role of FDG-PET in the clinical management of paraneoplastic neurological syndrome: detection of the underlying malignancy and the brain PET-MRI correlates. *Mol Imaging Biol*. 2008; 10: 131-137.
  - 11. 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: 11-18.