

Encefalitis paraneoplásica por anticuerpos contra el receptor de NMDA. Remisión completa después de la resección de un teratoma ovárico

Germán Reyes-Botero, Carlos S. Uribe, Olga E. Hernández-Ortiz, Juan Ciro, Alejandro Guerra, Josep Dalmau-Obrador

Facultad de Medicina; Universidad de Antioquia; Departamento de Neurología Clínica (G. Reyes-Botero).

Departamento de Neurología Clínica; Universidad de Antioquia; Instituto Neurológico de Antioquia (C.S. Uribe). Unidad de Cuidados Intensivos; Instituto Neurológico de Antioquia (O.E. Hernández-Ortiz, J. Ciro, A. Guerra); Medellín, Colombia. Departamento de Neurología; Universidad de Pennsylvania; Filadelfia, Estados Unidos (J. Dalmau-Obrador).

Correspondencia:

Dr. Germán Reyes Botero. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Departamento de Neurología Clínica. Calle 51d, n.º 62-29. Medellín, Colombia.

E-mail:

germanreyes77@gmail.com

Aceptado tras revisión externa:

04.01.11.

Cómo citar este artículo:

Reyes-Botero G, Uribe CS, Hernández-Ortiz OE, Ciro J, Guerra A, Dalmau-Obrador J. Encefalitis paraneoplásica por anticuerpos contra el receptor de NMDA. Remisión completa después de la resección de un teratoma ovárico. Rev Neurol 2011; 52: 536-40.

© 2011 Revista de Neurología

Introducción. La presencia de anticuerpos dirigidos contra el receptor de NMDA (N-metil-D-aspartato) se ha asociado recientemente a un síndrome neurológico caracterizado por alteraciones de conciencia, movimientos involuntarios y crisis convulsivas. Se considera como un síndrome paraneoplásico relacionado principalmente con tumores de ovario en mujeres jóvenes, aunque puede presentarse en ausencia de neoplasia. En la mayoría de los casos, se presentan alteraciones graves de conciencia, disautonomía, movimientos involuntarios complejos, hipertermia y fallo respiratorio que requieren tratamiento en unidades de cuidados intensivos. La resección del tumor lleva a la recuperación completa del cuadro clínico con pocas secuelas neurológicas a largo plazo.

Caso clínico. Se presenta el caso de una paciente joven con alteraciones de conciencia graves y movimientos coreoatetósicos en quien se encontró un teratoma ovárico y la presencia de anticuerpos contra el receptor de NMDA. Los síntomas mejoraron completamente después de la ooforectomía, con una recuperación total sin secuelas neurológicas.

Conclusiones. El tratamiento de los síndromes paraneoplásicos reside en el manejo oncológico del tumor subyacente asociado a terapias inmunomoduladoras. Como en este caso, la encefalitis asociada a anticuerpos contra el receptor de NMDA puede mejorar significativamente después de la resección del tumor y tratamiento con inmunoglobulina por vía intravenosa.

Palabras clave. Encefalitis. NMDA. Síndrome paraneoplásico. Teratoma ovárico.

Introducción

La encefalitis paraneoplásica asociada a anticuerpos contra el receptor de NMDA es una entidad de reciente descripción en la bibliografía. Generalmente, se ha asociado a la presencia de teratomas ováricos en mujeres jóvenes, aunque existe una proporción de pacientes sin neoplasia identificada. La relación entre la lesión neoplásica, los autoanticuerpos y el síndrome clínico característico ha sido ampliamente demostrada [1]. Cada vez aparecen más casos en la literatura médica que describen un síndrome clínico similar caracterizado por alteraciones de conciencia, alucinaciones, convulsiones, movimientos involuntarios complejos y fallo ventilatorio en mujeres jóvenes [2-6]. A pesar de la gravedad de las manifestaciones clínicas, frecuentemente se presenta una respuesta terapéutica a los inmunomoduladores y a la resección del tumor. Muchos de los pacientes descritos en la literatura científica tienen una recuperación completa sin presentar secuelas neurológicas subyacentes [4]. El descubrimiento de dichos autoanticuerpos ha permitido ampliar el espectro

de diagnósticos diferenciales en el contexto de pacientes jóvenes con encefalitis sin causa establecida y en quienes se han excluido causas infecciosas e inflamatorias.

Caso clínico

Mujer de 38 años que llegó a la unidad de urgencias psiquiátricas por presentar alteraciones del comportamiento, ideas delirantes de persecución y alucinaciones visuales y auditivas. Los síntomas se establecieron progresivamente durante una semana en ausencia de fiebre y, posteriormente, se acompañaron de movimientos involuntarios de las extremidades y la musculatura orofacial de tipo discinesias, mezclados con posturas distónicas y poco estereotipadas de las extremidades. La paciente no tenía ningún antecedente de enfermedad previa ni había tenido exposición a tóxicos industriales.

A pesar del tratamiento farmacológico con antipsicóticos (haloperidol, 5 mg/12 h por vía oral), el estado clínico empeoró y fue remitida al Servicio de

Neurología por la aparición de fiebre y episodios convulsivos. Ante la sospecha de infección del sistema nervioso central, se realizaron punciones lumbares repetidas que no demostraron la presencia de gérmenes (antígenos y cultivos bacterianos, tinciones y cultivos para hongos, y reacciones en cadena de la polimerasa para el virus herpes simple y para *Mycobacterium tuberculosis*, negativos). El estudio citológico del líquido cefalorraquídeo puso en evidencia una pleocitosis mononuclear aislada. La imagen de resonancia magnética cerebral de 1,5 T no mostró alteraciones estructurales. El videoelectroencefalograma prolongado y la falta de respuesta con anticonvulsivos y sedación profunda descartaron un estado convulsivo subyacente.

El curso clínico fue progresivo hacia el deterioro de consciencia y requirió intubación y ventilación mecánica durante tres semanas. Durante ese período, se presentaron alteraciones autosómicas graves, caracterizadas, principalmente, por inestabilidad hemodinámica, episodios de apnea central y asistolia transitoria. Además, los movimientos involuntarios complejos permanecieron a pesar de múltiples tratamientos antidopaminérgicos y sedativos. No se presentaron signos de disfunción extrapiramidal como rigidez o signo de la rueda dentada.

La ecografía abdominal y la tomografía computarizada de pelvis demostraron la presencia de una masa tumoral en el ovario izquierdo (Fig. 1). La lesión mostraba densidades de múltiples tejidos (graso, calcificaciones), lo que sugería un teratoma ovárico como primera posibilidad. No se encontraron lesiones en otras vísceras abdominales ni metástasis peritoneales.

El tratamiento quirúrgico mediante ooforectomía izquierda vía laparotomía se realizó sin complicaciones. El resto de las estructuras pélvicas y abdominales fueron normales. El estudio anatomopatológico de la muestra quirúrgica concluyó que se trataba de una lesión tumoral ovárica con tejidos de diferente origen embrionario (piel, cartílago, grasa, hueso) y tejido nervioso de tipo glial con células semejantes a astrocitos y células inmaduras indiferenciadas de tipo ganglionar con formación de pseudorosetas. La tinción con inmunohistoquímica fue positiva para la proteína glial fibrilar ácida (GFAP+). Dichos hallazgos fueron compatibles con un teratoma inmaduro de grado III (Figs. 2 y 3).

Considerando la hipótesis de una encefalitis paraneoplásica, se complementó el tratamiento quirúrgico con gammaglobulina intravenosa (2 g/kg) durante cinco días y metilprednisolona intravenosa (1 g/día) durante tres días. En vista del grado de malignidad del teratoma inmaduro, se decidió admi-

Figura 1. Tomografía contrastada de pelvis que muestra una lesión tumoral anexial izquierda. Se aprecia la presencia de distintos tipos de densidades en el interior de la lesión, con abundante componente graso y calcificaciones. Los hallazgos histológicos confirmaron la presencia de un teratoma inmaduro de grado I.



nistrar quimioterapia adyuvante con tres ciclos de bleomicina, vincristina y etopósido.

Las muestras de suero y líquido cefalorraquídeo se hicieron en el laboratorio de referencia (Center for Paraneoplastic Neurological Disorders, University of Pennsylvania, Filadelfia, EE. UU.) y demostraron la detección de anticuerpos contra el receptor de NMDA (heterómeros NR1/NR2).

La paciente presentó una mejoría clínica progresiva desde la primera semana posquirúrgica. Pocos días después de la resección tumoral, los movimientos involuntarios complejos desaparecieron y hubo una recuperación del estado de consciencia que permitió suspender la ventilación mecánica y la alimentación enteral. El cuadro neuropsiquiátrico inicial, caracterizado por ideas de persecución, alucinaciones visuales y auditivas, persistió durante dos semanas después de la cirugía y se trató con 600 mg/día de quetiapina por vía oral.

Tres semanas después de la ooforectomía la paciente había recuperado la marcha y la autonomía para el autocuidado. Al momento del alta hospitalaria, el examen neurológico era normal y las alteraciones neuropsiquiátricas habían desaparecido. Durante el seguimiento a los dos meses, el examen neurológico fue normal, la paciente no necesitaba medicamentos y se había reintegrado completamente a su actividad habitual.

Figura 2. Histología de teratoma ovárico inmaduro de grado III. Estudio de inmunohistoquímica con proteína glial fibrilar ácida (GFAP+) que demuestra la presencia de tejido nervioso en el interior del tumor.

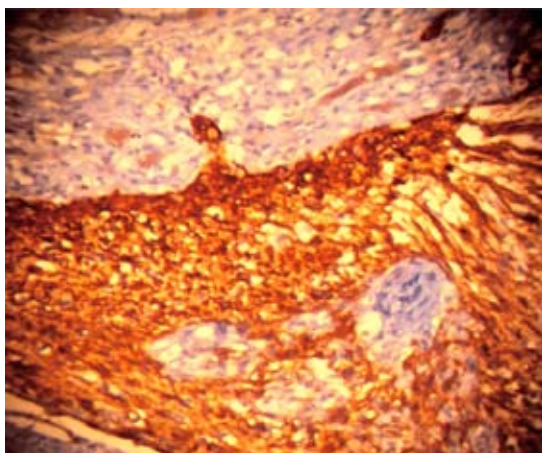
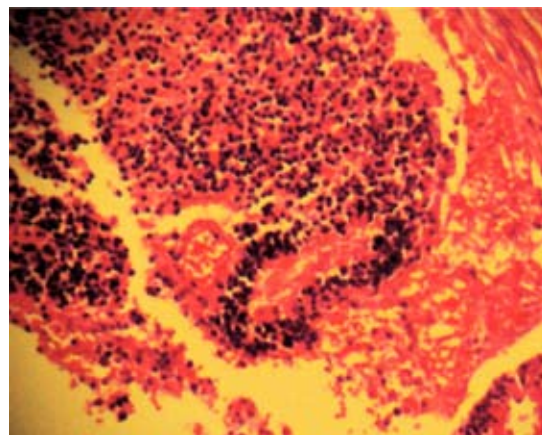


Figura 3. Histología de teratoma ovárico inmaduro grado III. Tinción con hematoxilina-eosina que demuestra la presencia de células pequeñas, indiferenciadas y que se asocian en formación de pseudorrosetas y que semejan células ganglionares inmaduras.



Discusión

Los síndromes paraneoplásicos neurológicos corresponden a entidades clínicas explicadas por la presencia de anticuerpos dirigidos contra un tejido tumoral pero que reaccionan de forma cruzada con epítomos del tejido nervioso [7]. Se han descrito cuadros de síndromes paraneoplásicos neurológicos 'clásicos' y 'no clásicos' en relación con la presencia de un anticuerpo, un síndrome clínico y un tumor específico (p. ej., cáncer de pulmón y anticuerpos anti-Hu asociados a degeneración cerebelosa) [8]. La evolución clínica depende directamente del tratamiento del tumor subyacente como factor desencadenante de la producción de autoanticuerpos.

La encefalitis paraneoplásica asociada a anticuerpos dirigidos contra el receptor NMDA se produce por la interacción entre dichos anticuerpos y los heterómeros o subunidades NR1/NR2 del receptor en las neuronas del hipocampo [9,10]. El receptor de NMDA es un canal iónico de Na^+ y Ca^{++} que se activa por la unión de glutamato en su dominio extracelular. Se ha sugerido que la unión de los anticuerpos anti-NMDA al receptor produce la internalización y disminución de niveles de dicho canal iónico afectando la despolarización neuronal [11].

El teratoma ovárico es un tumor de origen germinal que se caracteriza por la presencia de tejidos de diferente origen embrionario. Se dividen en teratomas quísticos maduros, teratoma inmaduro y teratoma monodérmico (p. ej., *struma ovarii*). Se trata

de lesiones heterogéneas parcialmente sólidas que se caracterizan radiológicamente por tener varias densidades de tejido en el interior del tumor (grasa, piel, hueso) [12]. Se considera que la expresión de tejido nervioso en el interior de un teratoma desencadena la producción de anticuerpos antitumorales que eventualmente pueden tener una reacción cruzada con el tejido cerebral y producir un síndrome paraneoplásico.

La mayoría de los pacientes con síndrome paraneoplásico anti-NMDA descritos hasta la fecha son mujeres jóvenes, lo que se explicaría por la relación directa con el teratoma ovárico [7]. También se han descrito casos de mujeres embarazadas y algunos autores han comunicado hallazgos similares en niños [1,13,14]. En el caso presentado, se demostró la presencia de tejido de origen glial (GFAP+) y ganglionar en el interior del teratoma ovárico mediante técnicas de inmunohistoquímica.

El síndrome paraneoplásico de encefalitis por anticuerpos antirreceptor de NMDA asociada a teratoma ovárico se ha descrito recientemente y cada vez aparecen más casos en la literatura médica. Se trata de una entidad clínica bastante estereotipada, caracterizada por alteraciones neuropsiquiátricas, movimientos involuntarios complejos, convulsiones, hipertermia, fallo ventilatorio y alteraciones autonómicas. Tal vez, el elemento más constante y llamativo es el comportamiento fluctuante de la alteración de conciencia y la complejidad de los movimientos involuntarios. Muchos de los pacientes re-

quieren tratamiento en unidades de cuidados intensivos debido a su disfunción sistémica aguda [15]. Sin embargo, ante un cuadro clínico de dichas características, el síndrome paraneoplásico anti-NMDA debe considerarse como un diagnóstico de exclusión, una vez consideradas las causas infecciosas, inflamatorias, metabólicas y tóxicas más frecuentes en la práctica cotidiana. La ausencia de anomalías en la resonancia magnética cerebral y un líquido cefalorraquídeo con pleocitosis mononuclear aislada deben motivar la búsqueda de un tumor de ovario en dicho contexto clínico.

El estudio etiológico de los pacientes con encefalitis es frecuentemente decepcionante, debido a la gran cantidad de pacientes en quienes no puede establecerse una causa infecciosa, metabólica, inflamatoria o tóxica. Muchos de ellos reciben tratamientos sintomáticos bajo la sospecha de una 'encefalitis viral' de germen no identificado. El número de publicaciones recientes con respecto a encefalitis paraneoplásicas está en aumento desde la descripción inicial del síndrome, lo que puede sugerir que se trata de una entidad relativamente frecuente en los centros de atención neurológica, aunque infradiagnosticada.

En nuestro centro neurológico, hemos tenido tres casos con características clínicas similares a los de la paciente descrita durante los dos últimos años. Lamentablemente, en ninguno de ellos se realizaron las pruebas serológicas para detectar anticuerpos anti-NMDA. De esas pacientes, una experimentó una mejoría notable después de administrar gammaglobulina y esteroides intravenosos, una tiene secuelas neurológicas moderadas y otra paciente falleció por complicaciones infecciosas pulmonares. En ninguno de estos casos pudo demostrarse la presencia de neoplasia subyacente.

El tratamiento de los síndromes paraneoplásicos reside en el manejo oncológico del tumor subyacente asociado a terapias inmunomoduladores, como gammaglobulina humana, plasmaféresis y esteroides por vía intravenosa [16]. La probabilidad de respuesta al tratamiento es mayor en los pacientes con síndromes paraneoplásicos asociados a antígenos de superficie neuronal (como la encefalitis asociada a NMDA) en comparación con los asociados a antígenos intracelulares (p. ej., encefalitis asociada a anti-Hu) [17]. En el caso de la encefalitis asociada a NMDA la resección del tumor produce una mejoría neurológica significativa y muchos de los pacientes, como en este caso, tienen recuperación *ad integrum* de su estado clínico. Sin embargo, en

una proporción de pacientes no resulta posible detectar una lesión tumoral y el pronóstico en estos casos es menos favorable [18].

Bibliografía

1. 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.
2. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: Neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000; 123: 1481.
3. 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.
4. Taylor RB, Mason W, Kong K, Wennberg R. Reversible paraneoplastic encephalomyelitis associated with a benign ovarian teratoma. *Can J Neurol Sci* 1999; 26: 317-20.
5. Iizuka T, Sakai F, Ide T, Monzen T, Yoshii S, Iigaya M, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology* 2008; 70: 504.
6. Seki M, Suzuki S, Iizuka T, Shimizu T, Nihei Y, Suzuki N, et al. Neurological response to early removal of ovarian teratoma in anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 324-6.
7. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2008; 7: 327-40.
8. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes affecting the nervous system. *Semin Oncol* 2006; 33: 270-98.
9. Furukawa H, Singh SK, Mancusso R, Gouaux E. Subunit arrangement and function in NMDA receptors. *Nature* 2005; 438: 185-92.
10. Dalmau J, Tüzün E, Wu H, 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. Salter MW, Kalia LV. Src kinases: a hub for NMDA receptor regulation. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 317-28.
12. Outwater EK, Siegelman ES, Hunt JL. Ovarian teratomas: tumor types and imaging characteristics. *Radiographics* 2001; 21: 475.
13. Kumar MA, Jain A, Dechant VE, Saito T, Rafael T, Aizawa H, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis during pregnancy. *Arch Neurol* 2010; 67: 884.
14. Poloni C, Korff CM, Ricotti V, King MD, Perez ER, Mayor-Dubois C, et al. Severe childhood encephalopathy with dyskinesia and prolonged cognitive disturbances: evidence for anti-n-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: e78-82.
15. Varvat J, Lafond P, Page Y, Coudrot M, Reynaud-Salard M, Tardy B. Acute psychiatric syndrome leading young patients to ICU: Consider anti-nmda-receptor antibodies. *Anaesth Intensive Care* 2010; 38: 748-50.
16. Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, Graus F, Grisold W, Hart IK, et al. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006; 13: 682-90.
17. Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol* 2010; 257: 509-17.
18. Herrero-Velázquez S, Guerrero-Peral AL, Gámez-Leyva G, Fernández-Buey MN, Conde A, Rodríguez M, et al. Encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA. Descripción de una paciente sin tumor asociado y revisión de la bibliografía. *Rev Neurol* 2010; 50: 661-6.

Anti-NMDA receptor paraneoplastic encephalitis: complete recovery after ovarian teratoma removal

Introduction. A paraneoplastic syndrome characterized by neuropsychiatric symptoms, involuntary movements and seizures has been recently associated with antibodies targeting NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor in patients with an ovarian teratoma. Severe neurological impairment is frequent and treatment in the intensive care unit is often required because of ventilatory failure and life-threatening autonomic instability. Tumor removal is curative in many cases and neurological improvement is demonstrated shortly after surgery.

Case report. Here we report on a patient with paraneoplastic encephalitis manifested by unconsciousness and coreo-athetotic movements related to NMDA receptor antibodies associated with an immature ovarian teratoma grade III. She made a complete recovery after oophorectomy, intravenous immunoglobulin and corticosteroids.

Conclusions. Treatment of paraneoplastic syndromes is based on specific therapy for underlying tumor associated to immunomodulators. As in this case, anti-NMDA encephalitis may significantly improve after tumor removal and intravenous immunoglobuline.

Key words. Encephalitis. NMDA. Ovarian teratoma. Paraneoplastic syndrome.