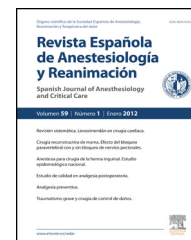




# Revista Española de Anestesiología y Reanimación

[www.elsevier.es/redar](http://www.elsevier.es/redar)



## CASO CLÍNICO

### Encefalitis por anticuerpos antirreceptor N-metil-D-aspartato asociada a teratoma ovárico: descripción de un caso e implicaciones anestésicas

M.A. Arteché Andrés\*, O. Zugasti Echarte, J. de Carlos Errea, M. Pérez Rodríguez, R. Leyún Pérez de Zabalza y M.A. Azcona Calahorra

*Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Navarra, España*

Recibido el 16 de septiembre de 2014; aceptado el 5 de enero de 2015

#### PALABRAS CLAVE

Encefalitis;  
Anticuerpos  
antirreceptor  
N-metil-D-aspartato;  
Anestesia;  
Teratoma ovárico

#### KEYWORDS

Encephalitis;  
N-methyl-D-aspartate  
receptor antibodies;  
Anesthesia;  
Ovarian teratoma

**Resumen** La encefalitis antirreceptor de N-metil-D-aspartato es una encefalitis autoinmune relacionada o no con un tumor subyacente. Aunque su incidencia es desconocida, probablemente permanece infradiagnosticada. Estudios epidemiológicos la sitúan como segunda causa de encefalitis autoinmune y primera de encefalitis en menores de 30 años. Cursa con sintomatología neuropsiquiátrica e inestabilidad autonómica. Tras el diagnóstico, basado en la detección de anticuerpos en sangre o líquido cefalorraquídeo, se debe buscar una neoplasia oculta y realizar una resección precoz e inmunoterapia. A pesar del número creciente de casos diagnosticados y del importante papel de este receptor en el mecanismo de la anestesia general, se desconoce la interacción de la enfermedad con los agentes anestésicos y el estrés perioperatorio. Presentamos el caso de una paciente con encefalitis secundaria a teratoma ovárico que fue sometida a laparoscopia ginecológica.

© 2014 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

#### Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma: Description of a case and anesthetic implications

**Abstract** N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis is an autoimmune encephalitis related or not with a neoplasm. Although its incidence is unknown, probably remains underdiagnosed. Epidemiological studies place it as the second cause of immune-mediated encephalitis and the first in patients aged less of 30 years. It shows neuropsychiatric symptoms and autonomic instability. After diagnosis, based on the detection of antibodies in serum or cerebrospinal fluid, an occult malignancy must be investigated. While increasing number of cases have been diagnosed and the important role of this receptor in general anesthesia

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [aartetxa@cfnavarra.es](mailto:aartetxa@cfnavarra.es) (M.A. Arteché Andrés).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2015.01.001>

0034-9356/© 2014 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

mechanisms, the interaction of the disease with anesthetic agents and perioperative stress is unknown. We describe the case of a patient with encephalitis associated to ovarian teratoma that underwent gynaecological laparoscopy.

© 2014 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

En 2005 se describió un síndrome con sintomatología psiquiátrica, pérdida de memoria, disminución del nivel de conciencia e hipoventilación central en 4 mujeres jóvenes con teratoma ovárico. Dos años más tarde se identificaron los anticuerpos antirreceptor de N-metil-D-aspartato (NMDAR) y se llamó a este nuevo síndrome neuropsiquiátrico encefalitis anti-NMDAR<sup>1</sup>. Desde entonces se han descrito más de 570 casos<sup>2</sup>.

Su incidencia es desconocida y probablemente permanece infradiagnosticada. Estudios epidemiológicos la sitúan como segunda causa de encefalitis autoinmune y primera de encefalitis en menores de 30 años<sup>2,3</sup>.

Presentamos el caso de una paciente con encefalitis anti-NMDAR secundaria a teratoma ovárico a la que se realizó laparoscopia ginecológica para resección, y describimos las posibles implicaciones anestésicas.

## Caso clínico

Se trata de una mujer de 27 años con asma leve, fumadora de 10 cigarrillos/día, que ingresó por cuadro de alteración del comportamiento. En los días previos refería cefalea e insomnio y se encontraba confusa. La mañana del ingreso presentó un episodio en el que repetía una palabra sin sentido, con inquietud psicomotora, actitud agresiva, risa inmotivada y pensamiento y lenguaje desorganizados. Las constantes, la exploración neurológica, el ECG, la radiografía de tórax, la analítica de sangre (hemograma, pruebas de función hepática, renal, glucosa e ionograma) y orina y la TAC craneal fueron normales. Se planteó el diagnóstico de psicosis cicloide, pero presentó una crisis generalizada tónico-clónica con estupor poscrítico. El estudio vascular (doppler transcraneal y angio-TAC) fue normal, y el líquido cefalorraquídeo (LCR) era claro y presentaba pleocitosis (65 leucocitos –96% mononucleares y 4% polimorfonucleares–), glucosa de 56 mg/dL<sup>-1</sup> y proteínas de 59 mg/dL<sup>-1</sup> (15-45). Ante la sospecha de encefalitis herpética se inició tratamiento con aciclovir y levetiracetam, y se amplió el diagnóstico diferencial a otras meningoencefalitis y vasculitis. Posteriormente presentó desorientación, agitación y alucinaciones auditivas, precisando benzodiacepinas, propofol y contención mecánica. La gran afectación del comportamiento hizo sospechar encefalitis autoinmune y se solicitaron anticuerpos anti-NMDAR. La RMN y una ecografía abdominal fueron normales. Ante el empeoramiento clínico (disminución del nivel de conciencia, sin apertura de ojos a la voz y con mínima mueca facial al estímulo doloroso, falta de emisión de lenguaje, agitación, rigidez, sialorrea, movimientos mandibulares y

fiebre) y la alta sospecha de encefalopatía autoinmune, se inició tratamiento con corticoides (1 g/día de metilprednisolona, 5 días) e inmunoglobulinas intravenosas (0,4 g/kg/día, 5 días). Una TAC abdominal reveló un nódulo en anejo izquierdo y se realizó laparoscopia para resección a los 17 días del ingreso.

Se premedicó con ranitidina 50 mg y 1 mg de midazolam intravenosos. A su llegada a quirófano fue imposible mantener contacto verbal con ella. No respondía a la voz ni al estímulo doloroso y presentaba postura distónica en las manos. Se monitorizaron electrocardiograma, presión arterial no invasiva, saturación de oxígeno por pulsioximetría, BIS y relajación muscular. Las constantes eran normales (presión arterial sistólica: 130 mmHg; diastólica: 70 mmHg; frecuencia cardíaca: 80 lpm; saturación de oxígeno: 99%; BIS: 94). Presentaba fiebre de 38 °C. Se administró fentanilo 100 mcg y se realizó inducción de secuencia rápida con propofol 2 mg/kg<sup>-1</sup> y rocuronio 1 mg/kg<sup>-1</sup>. Para mantenimiento se utilizó propofol (8 mg/kg<sup>-1</sup>/h<sup>-1</sup>) y remifentanilo (0,2 mcg/kg<sup>-1</sup>/min<sup>-1</sup>). Se administró un bolo adicional de fentanilo de 100 mcg, 1 g de paracetamol y 6 mg de cloruro mórfico para analgesia posoperatoria. No hubo incidencias intraoperatorias. Tras recuperar 3 respuestas en el tren de cuatro, se administró sugammadex a 2 mg/kg<sup>-1</sup> y se extubó en quirófano. No hubo cambios en su estado neurológico tras la intervención ni en los días posteriores. Continuó con crisis epilépticas que requirieron benzodiacepinas, levetiracetam y lacosamida. Se confirmó la positividad de los anticuerpos anti-NMDAR en LCR y el diagnóstico de teratoma ovárico.

A los 10 días de la intervención se comenzó tratamiento de segunda línea con rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> <sup>-1</sup>/semana<sup>-1</sup>, 4 semanas). Tras la segunda dosis se apreció mejoría clínica: no presentó nuevas crisis y mejoró su nivel de conciencia, aunque permanecía con actitud temerosa, apatía y déficit de memoria reciente. La tercera y cuarta dosis de rituximab se administraron de manera ambulatoria.

A los 7 meses del diagnóstico presenta un perfil cognitivo con afectación de memoria y procesos de aprendizaje, junto con afectación anímica ansioso-depresiva.

## Discusión

La encefalitis anti-NMDAR es una encefalitis límbica relacionada o no con un tumor subyacente.

Un estudio observacional de 577 pacientes revela que es más frecuente en mujeres (81%) y que en un 38% de los casos hay tumor (94% teratomas ováricos, 2% extraováricos y 4% otros tumores: pulmón, mama, testicular, carcinoma ovárico, tímico y pancreático). El 58% de los pacientes tienen entre 18 y 45 años<sup>2</sup>.

Se describe una fase inicial prodrómica (fiebre, cefalea, náuseas, vómitos, diarrea o sintomatología del tracto

respiratorio superior), que da paso a un cuadro psiquiátrico (ansiedad, agitación, alteración del comportamiento, alucinaciones, etc.), para evolucionar a una fase neurológica con convulsiones, disminución del nivel de conciencia, alteración del lenguaje y periodos en los que la agitación alterna con la catatonía. Son comunes las discinesias, los movimientos coreoatetósicos, las posturas distónicas y los movimientos oculares anormales. También, los trastornos del sueño (cambio del ritmo circadiano, insomnio o hipersomnia) y la inestabilidad autonómica (taquicardia, bradicardia, hipoventilación central, hipotensión e hipertermia)<sup>3</sup>.

El LCR muestra pleocitosis, generalmente linfocítica, con proteínas normales o ligeramente elevadas. La RMN suele ser normal o muestra lesiones hiperintensas en T2 de localización variable. En el EEG hay anomalías en el 90% de los casos (actividad epiléptica o enlentecimiento difuso)<sup>3</sup>.

Tras el diagnóstico, basado en la detección de anticuerpos anti-NMDAR en suero o LCR, se debe buscar una neoplasia oculta y realizar resección precoz e inmunoterapia (corticoides junto con inmunoglobulinas intravenosas o plasmaféresis). Si la primera línea no es eficaz, se indica una segunda con ciclofosfamida o rituximab. El tratamiento es complejo, multidisciplinar y prolongado (requiere el manejo de una variada sintomatología con benzodiazepinas, antipsicóticos, anticóncitos, terapia electroconvulsiva, etc.)<sup>2,3</sup>.

Son factores de buen pronóstico la resección precoz del tumor, el comienzo temprano de la inmunoterapia y la menor severidad de los síntomas (evidenciada por la no necesidad de ingreso en una unidad de cuidados intensivos)<sup>2</sup>. El porcentaje de recuperación es del 81% a los 24 meses, con recaídas de un 12%, más frecuentes en los pacientes sin tumor, y una mortalidad del 7%.

Aunque la etiopatogenia permanece desconocida, dada la frecuente asociación con el teratoma ovárico, la expresión del NMDAR en este parece inducir una respuesta autoinmune. Cuando no se identifica un tumor, esta pudiera estar desencadenada por un agente infeccioso o por una lesión de tejidos extraneurales que normalmente expresan el receptor<sup>3</sup>. Los anticuerpos provocarían una pérdida específica y reversible e hipofunción del NMDAR<sup>4</sup>.

A pesar del número de casos de encefalitis asociados a teratoma u otra neoplasia en los que se indica resección precoz y del importante papel del NMDAR en el mecanismo de la anestesia general, ha habido poca discusión en cuanto al manejo anestésico.

Cuando nos planteamos la estrategia anestésica de nuestra paciente, que se presentó como urgencia relativa, nos preguntamos qué fármacos serían más apropiados para no alterar el curso clínico y que no tuvieran efecto residual posoperatorio. También requieren especial consideración la terapia inmunosupresora, la inestabilidad autonómica y el resto de los tratamientos a los que esté sometido el paciente (antipsicóticos, antiepilépticos, ansiolíticos, etc.).

Dada la alteración de las vías mediadas por el NMDAR, lo más razonable, indicado por numerosos autores, sería evitar fármacos que lo antagonicen de manera directa, como ketamina y protóxido de nitrógeno<sup>4-9</sup>. Otros fármacos que lo inhiben son tramadol, metadona, xenón, dextropropoxifeno y dextrometorfano.

Varios autores señalan al propofol como el fármaco probablemente más adecuado por ejercer su efecto sobre todo

potenciando la transmisión gabaérgica<sup>4,6</sup>. Se han publicado casos en los que se ha utilizado tanto para sedación como para inducción y mantenimiento, con buena tolerancia<sup>5-7,9</sup>. Sin embargo, Splinter y Eipe utilizan propofol a 3 mg/kg en una paciente para la realización de punción lumbar diagnóstica con aparición de hipotensión, y señalan una posible acción vía NMDAR, planteando, además, que estos pacientes pudieran tener una mayor sensibilidad a los anestésicos (aunque meses después realizan una nueva punción utilizando propofol a menos de 1 mg/kg y sevoflurano a MAC de 0,5-0,7, sin efectos adversos)<sup>10</sup>. Y Lapébie et al. consideran que la combinación de propofol para inducción, sevoflurano para mantenimiento y propofol para sedación posoperatoria de una paciente con encefalitis a la que se realizó resección de un teratoma fue responsable de su empeoramiento clínico (aumento de discinesias, crisis epilépticas y deterioro del nivel de conciencia). Hay estudios in vitro que indican que el propofol puede bloquear el NMDAR y consideran que los 2 fármacos se habrían potenciado. Proponen una anestesia basada en benzodiazepinas, opioides y curares, que no interfieren con la vía del NMDA<sup>8</sup>.

Los anestésicos volátiles pueden tener acción sobre el NMDAR, aunque sus efectos sobre los receptores GABA parecen predominantes. Varios autores han utilizado sevoflurano, isoflurano, y desflurano, sin efectos adversos<sup>4,5,7</sup>. Su elección se basa en su potencial efecto supresor de la respuesta inmune<sup>4</sup> y en la posible reducción de la hiperactividad simpática<sup>5</sup>. Tampoco parece que haya una mayor susceptibilidad a sus efectos, como cabría esperar por un posible efecto aditivo sobre el receptor<sup>4</sup>. Gumbinger et al. describen el uso prolongado, durante 4 meses, de isoflurano a bajas dosis para el control de los movimientos discinéticos de una paciente ingresada en una unidad de cuidados intensivos, y especula que este anestésico pudiera deprimir neuronas motoras espinales e incluso aumentar la actividad del NMDAR<sup>11</sup>.

Nosotros elegimos propofol tanto para la inducción como para el mantenimiento, pensando en su predominante efecto gabaérgico, en el menor efecto residual posoperatorio y como parte de una técnica lo menos emetógena posible, dado que se trataba de una laparoscopia ginecológica. No hubo ninguna incidencia intraoperatoria ni deterioro clínico posoperatorio. Tampoco observamos ninguna disminución de los requerimientos anestésicos, pues con propofol a 8 mg/kg/h el BIS se mantuvo entre 50 y 55. Pensamos que quizás la profunda hipotensión descrita por Splinter y Eipe en su primer caso pudo estar en relación con la dosis, y aunque Lapébie et al. indican su posible acción sobre el NMDAR, ha sido utilizado por numerosos autores sin problemas. En nuestro caso, dado que nuestra paciente estaba estable hemodinámicamente y la idea era extubarla tras la intervención, nos pareció más adecuado utilizar propofol, combinado con remifentanilo para el mantenimiento, que una anestesia basada en benzodiazepinas y opioides, que puede suponer una demora en el despertar.

Etomidato, analgésicos opioides como fentanilo y remifentanilo, y relajantes musculares pueden ser bien tolerados por estos pacientes, dado que no tienen efecto per se sobre los NMDAR<sup>9</sup>. En nuestra paciente utilizamos rocuronio y revertimos su efecto con sugammadex, sin incidencias.

En lo que se refiere a la monitorización, en los casos en los que se describe, es no invasiva, incluyendo, en algunos, la

monitorización de la profundidad anestésica con el monitor BIS®<sup>4,6</sup>. Lang et al. van más allá y proponen una monitorización más avanzada, que permita una estrategia anestésica de protección cerebral. Así, proponen la monitorización de la presión arterial invasiva (para detectar rápidamente el deterioro de la presión arterial, con disminución del flujo cerebral), de la variación del volumen sistólico (para guiar la fluidoterapia durante la intervención), de la profundidad anestésica (para disminuir el riesgo de delirio y deterioro cognitivo posoperatorio) y de la saturación regional cerebral de oxígeno (como indicador sensible de la disminución de la perfusión cerebral)<sup>9</sup>.

Como conclusión, el manejo de los pacientes con encefalitis anti-NMDAR es un reto para los anestesiólogos. Aunque se necesitan estudios y la descripción de un mayor número de casos, la estrategia anestésica debe estar basada en evitar aquellos fármacos que actúen directamente sobre el NMDAR o combinaciones de fármacos que puedan potenciarse y producir deterioro clínico, utilizar fármacos con escaso efecto residual, estar preparados para una posible inestabilidad autonómica y tener en cuenta interacciones con otros tratamientos recibidos por el paciente. En nuestro caso, la utilización de propofol, tanto en la inducción como en el mantenimiento, junto con remifentanilo, fentanilo, rocuronio y sugammadex, permitió la extubación precoz de la paciente sin observarse deterioro de su situación clínica.

## Conflicto de intereses

Los autores declaramos que no tenemos ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. 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.
2. 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.
3. Kruse JL, Jeffrey JK, Davis MC, Dearlove J, IsHak WW, Brooks JO. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A targeted review of clinical presentation, diagnosis and approaches to psychopharmacologic management. *Ann Clin Psychiatry*. 2014;26:111–9.
4. Kawano H, Hamaguchi E, Kawahito S, Tsutsumi YM, Tanaka K, Kitahata H, et al. Anaesthesia for a patient with paraneoplastic limbic encephalitis with ovarian teratoma: Relationship to anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies. *Anaesthesia*. 2011;66:515–8.
5. Prybylowski PG, Dunkman WJ, Liu R, Chen L. Case report: Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis and its anesthetic implications. *Anesth Analg*. 2011;113:1188–91.
6. Batistaki C, Drachtidi K, Kostopanagiotou G. Autoimmune limbic encephalitis and anesthesia. *J Anesth*. 2014;28:475.
7. Pascual-Ramírez J, Muñoz-Torrero JJ, Bacci L, Trujillo SG, García-Serrano N. Anesthetic management of ovarian teratoma excision associated with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;115:291–2.
8. Lapébie FX, Kennel C, Magy L, Progetti F, Honnorat J, Pichon N, et al. Potential side effect of propofol and sevoflurane for anesthesia of anti-NMDA-R encephalitis. *BMC Anesthesiol*. 2014;14:5.
9. Lang Y, Wang T, Lan F, Xiao W. Anesthesia management for a patient with anti-NMDA receptor encephalitis undergoing ovarian tumor resection. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127:2197–8.
10. Splinter WM, Eipe N. Anti-NMDA receptor antibodies encephalitis. *Paediatr Anaesth*. 2009;19:911–3.
11. Gumbinger C, Hametner C, Wildemann B, Veltkamp R, Bösel J. Administration of isoflurane-controlled dyskinetic movements caused by NMDAR encephalitis. *Neurology*. 2013;80:1997–8.