Psicosis parece, encefalitis es (o un caso de inicio con síntomas psiquiátricos en una encefalitis límbica).

Psychiatric symptoms as initial presentation in limbic encephalitis: case report.

Julia Rodríguez Millán ^a, Eva Garnica de Cos ^b, Pablo Malo Ocejo ^c.

^a MIR Psiquiatría: Osakidetza-Servicio Vasco de Salud, Red de Salud Mental de Bizkaia (RSMB), Bizkaia, España. ^bPsiquiatra adjunta: Osakidetza-Servicio Vasco de Salud, RSMB, Hospital de Zamudio, Bizkaia, España. ^cPsiquiatra adjunto: Osakidetza-Servicio Vasco de Salud, RSMB, Centro de Salud Mental Bombero-Etxaniz, Bizkaia, España.

Correspondencia: Julia Rodríguez Millán (julia.rodriguezmillan@osakidetza.net)

Recibido: 13/06/2013; aceptado con modificaciones: 09/09/2013

RESUMEN: Introducción: La encefalitis límbica es una enfermedad autoinmune y con frecuencia paraneoplásica, caracterizada por síntomas neuropsiquiátricos y asociada con frecuencia a diferentes tumores como el cáncer de células pequeñas de pulmón, timoma, teratoma testicular o cáncer de mama. Se han identificado varios autoanticuerpos, uno de los cuales es anti-NMDAR, asociado con más frecuencia a teratoma ovárico y síntomas psiquiátricos en pacientes jóvenes. Caso clínico: Una paciente de 14 años con alucinaciones auditivas, problemas de lenguaje, agitación, movimientos anormales y pobre respuesta a antipsicóticos es finalmente diagnosticada de encefalitis anti-NMDAR, encontrando y tratando después en ella un teratoma ovárico. Discusión: La encefalitis anti-NMDAR es tratada con frecuencia primero por psiquiatras por su presentación con cambios de personalidad, alucinaciones, agitación etc. Los psiquiatras deberíamos conocer esta enfermedad autoinmune para dar a los pacientes un correcto y temprano diagnóstico y tratamiento.

PALABRAS CLAVE: encefalitis límbica, anticuerpos anti-NMDAR, psicosis

ABSTRACT: Introduction: Limbic encephalitis is an autoimmune and often paraneoplastic disorder, characterized by neuropsychiatric symptoms and frequently associated with several tumors such as small cell lung cancer, thymoma, testicular teratoma or breast cancer. Several autoantibodies have been identified linked to limbic encephalitis, i.e. the anti-NMDAR, frequently associated with ovarian teratoma and psychiatric symptoms in young patients. Case report: A 14-year-old girl with auditory hallucinations, speech problems, agitation, abnormal movements and poor response to antipsychotics was diagnosed of anti-NMDAR encephalitis, and there after an ovarian teratoma was detected and treated. Discussion: Anti-NMDAR encephalitis is often first treated by psychiatrists because of its presentation with personality changes, hallucinations, agitation etc. Psychiatrists should consider this autoimmune disorder in order to give patients correct and early diagnosis and treatment.

KEY WORDS: Limbic encephalitis, anti-NMDAR antibodies, psychosis

Introducción

Son muchas las enfermedades neurológicas, oncológicas y autoinmunes que pueden presentar síntomas psiquiátricos a lo largo de su evolución, y en algunos casos incluso debutar con sintomatología psiquiátrica previa al resto de síntomas (1-2), por lo que el diagnóstico puede confundirse, y demorarse el tratamiento más adecuado. Hay líneas de investigación que incluso apuntan a una

disfunción autoinmune en las enfermedades psiquiátricas (2), y trabajos que objetivan que hay un riesgo aumentado de diagnóstico de cáncer en los primeros meses posteriores a un primer ingreso en un hospital psiquiátrico (1).

Las encefalitis límbicas fueron descritas por primera vez en los años 60s, como entidades frecuentemente paraneoplásicas (3), pero en los últimos años se han ido pudiendo describir con más detalle y en sus diferentes subtipos, gracias a la detección de los anticuerpos implicados, aunque también cabe señalar que en hasta un 50 % podrían no identificarse los anticuerpos (3). En los estudios más recientes, se apuntan procesos autoinmunes idiopáticos de base, y no orígenes paraneoplásicos o virales como se creía antes (2). Las características comunes a todas ellas, y de ahí su interés para los psiquiatras, es que con frecuencia debutan con clínica psiquiátrica, que puede ser muy variada, incluyendo episodios psicóticos con ideación delirante paranoide, alucinaciones auditivas y visuales, soliloquios, cambios en la personalidad, agitación psicomotriz, trastornos afectivos incluyendo manía, ansiedad, e incluso síntomas obsesivo-compulsivos (1, 3-4). Hasta en un 60 % de los casos estos síntomas neuropsiquiátricos preceden, con una media de 3,5 meses, al diagnóstico del cáncer (3-4). El resto de síntomas más neurológicos pueden comprender anomias, problemas de memoria, crisis convulsivas, catatonía y discinesias orolinguales (que pueden también ser confundidas en el contexto de un trastorno psiquiátrico), oscilaciones del nivel de conciencia, coma e incluso muerte (A, B, C, D). La bibliografía recoge casos en que los pacientes han sido incluso ingresados en Unidades de Psiquiatría previamente a conocer su verdadero diagnóstico, ya que no siempre las pruebas diagnósticas muestran alteraciones, pudiendo llegar a ser todas normales (5). Las alteraciones más significativas suelen encontrarse en LCR con una ligera pleocitosis linfocítica, RMN alterada en algunos casos, y EEG que puede mostrar una lentificación difusa (2, 5). Ante la sospecha de una encefalitis de este tipo y según la clínica, se debería solicitar en la analítica el autoanticuerpo específico (en sangre y LCR). El tratamiento general es la inmunoterapia y la resección del tumor si lo hay, y el pronóstico depende sobre todo del tumor de base y su detección precoz.

Se han descrito varios subtipos, asociados con más frecuencia, cuando son paraneoplásicas, a cáncer de pulmón de células pequeñas (el primero descrito), tumores testiculares, teratoma de ovario, linfoma de Hodgkin y cáncer de mama (3). Frecuentemente se clasifican en función de si atacan a antígenos intracelulares o de superficie. Dentro de los primeros, y por su frecuencia y gravedad del tumor de base, cabe destacar la encefalitis asociada a anticuerpos anti-Hu, la más conocida, asociada al cáncer de pulmón de células pequeñas, típica de fumadores en su 5ª-6ª década de vida, que puede asociar depresión, alucinaciones y fallos de memoria (1). Debido al cáncer de base, el pronóstico es malo a pesar del tratamiento (5). También se encuentra en este grupo la encefalitis asociada

NOTAS CLÍNICAS

al anti-Ma, de tumores de testículo en jóvenes, o cáncer de pulmón o mama en adultos mayores (5) confundida a veces con una entidad puramente psiquiátrica por la aparición de miedo inexplicable, ataques de pánico o comportamientos obsesivo-compulsivos en varones en la 3ª década (1). Dentro de las encefalitis por anticuerpos contra antígenos de superficie se encuentra por ejemplo la asociada a anticuerpos contra los canales de potasio, frecuentemente no paraneoplásica, aunque en un 20 % asociada al cáncer de pulmón de células pequeñas o a un timoma (1) que suele presentar apatía e irritabilidad, disfunción autonómica (hipersudoración y sialorrea) y posibles alucinaciones visuales. También se encuentra la mediada por anticuerpos anti-AMPA, más frecuentes en mujeres en su 6ª década, con cáncer de pulmón, mama o timoma, con pérdida subaguda de memoria, agitación y agresividad (1), pero existe también un caso descrito de un paciente de 19 años diagnosticado de manía (2).

La más interesante para el conocimiento de los psiquiatras es la encefalitis límbica por anticuerpos contra los receptores NMDA (encefalitis anti-NMDAR). Se encuentra dentro de las mediadas por anticuerpos contra antígenos de superficie, lleva pocos años identificada, pero ya son muchas las publicaciones y los casos clínicos referidos, estimándose ya que puede ser la más frecuente (5). Su máximo interés es que alrededor de un 75 % de estos casos identificados fueron primero vistos por psiquiatras o ingresados en Unidades de Psiquiatría (1), y en general tiene mejor pronóstico que el resto de encefalitis paraneoplásicas (6). Describiremos a continuación un caso clínico, para posteriormente profundizar en el conocimiento de este subtipo de encefalitis.

Caso Clínico

Motivo de consulta:

Presentamos el caso de una paciente de 14 años que acudió a Urgencias por la aparición de alucinaciones auditivas y dificultades en el lenguaje.

Antecedentes personales:

Menor de 2 hermanos. Embarazo sin complicaciones y parto eutócico. Desarrollo psicomotriz normal. Estudios completados hasta el momento satisfactoriamente, hasta 3º de ESO. Buen desarrollo de habilidades sociales, con buena cobertura tanto a nivel social como familiar. No presentaba antecedentes psiquiátricos personales ni familiares.

Enfermedad Actual:

La paciente acudió al Servicio de Urgencias refiriendo un cuadro de confusión de palabras, con cambios en la nominación, y afirmaba haber oído voces que

la llamaban, con cierta conciencia de realidad. La paciente no refería otra clínica asociada a este cuadro.

Se le realizó una exploración neurológica y pruebas complementarias (TAC craneal y LCR) que resultan ser normales, es por ello que fue dada de alta de este servicio. La paciente tras unos días acudió nuevamente a la urgencia por un nuevo cuadro de confusión de palabras con alteración de la nominación puntual y alucinosis auditiva, sin otra clínica asociada. En nuevas pruebas complementarias, se le realizó una nueva punción lumbar donde se observó en líquido cefalorraquídeo la presencia de un ligero aumento de linfocitos, siendo el TAC y EEG normales. Tras este hallazgo la paciente fue ingresada en el Servicio de Pediatría para estudio.

Evolución:

Estando la paciente ingresada en el Servicio de Pediatría avisaron al médico de guardia por un cuadro de agitación psicomotriz con alucinaciones auditivas y disforia importante, que no mejoró tras la administración de Haloperidol oral y Lorazepam de 1mg, es por ello que fue ingresada en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Su evolución en UCI fue fluctuante, consistente en alteraciones severas de la conducta con agitación psicomotriz, desinhibición, fluctuaciones del nivel de conciencia, hasta un estado similar a un cuadro de catatonía que duró alrededor de 4-5 días. En ocasiones presentaba con predominio de movimientos coreoateoideos complejos de extremidades, pelvis y abdomen, con incorporación tónica, con extremidades hiperextendidas en la cama, discinesias orofaciales, chupeteo, salivación e hipertonía. Posteriormente cedió el cuadro motor dando paso a un estado con predominio de alucinaciones auditivas, acompañado de manera intermitente de ecolalia, mutismo, lenguaje ininteligible, y gritos.

Este cuadro fue tratado en primer lugar con antibioterapia extensa y antivíricos por la sospecha de Meningoencefalitis (Ceftriaxona, Ampicilina, Doxiciclina, Ganciclovir, y Amikacina), por los hallazgos en la punción lumbar. Posteriormente se retiraron los antibióticos dado que los resultados de diversos cultivos de Líquido Cefalorraquídeo fueron negativos. Se introdujo un anticomicial para evitar las crisis (Fenitoína) y corticoides (dosis de 60mg/día de metilprednisolona que posteriormente se disminuyeron a 40mg/día).

Se realizó una interconsulta a Psiquiatría con el fin de poder controlar farmacológicamente las agitaciones de la paciente, pautándosele clorazepato dipotásico 15mg, alprazolam 1 mg, y Haloperidol (dosis creciente). Debido a que no se logró controlar en ningún momento estas agitaciones se introdujeron Propofol y Cloruro Mórfico iv que consiguieron frenar los episodios más graves de agitación.

Después de un mes de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos la paciente empezó a mejorar con un lenguaje coherente y sin discinesias aunque aún

NOTAS CLÍNICAS

persistían de manera recortada los cuadros de agitación y de desorientación. Dada a la estabilidad del cuadro ingresó en la Unidad de Neurología para proseguir con su estudio.

Pruebas Complementarias en Neurología y diagnóstico:

Analítica con hematimetría y bioquímica básicas normales; ANAS, anti-cardiolipina, serología para Borrelia, VIH, sarampión etc. negativos. Punción lumbar con resultado de 140 células el 100% linfocíticas que van en descenso según avanza el ingreso. TAC y RMN cerebral normales.

Ante la sospecha de una posible encefalitis límbica (por la clínica y el resultado de la punción lumbar) se analizó la presencia de Anticuerpos Anti-NMDAR, que resultaron positivos, por lo que se diagnosticó a la paciente de Encefalitis por Anticuerpos antiNMDAR. Así mismo debido a la estrecha relación de esta Encefalitis Límbica con el Teratoma Ovárico se le realizó a la paciente un TAC Body que reveló la presencia de una masa de más de 6 cm en ovario izquierdo, por lo que se le realizó una quistectomía laparoscópica confirmando un Teratoma Ovárico Maduro.

Tratamiento:

Además de la resección del tumor fue tratada con Inmunoglobulina IV 0,4 mg/kg de peso/día durante 5 días con importante mejoría de la paciente.

Discusión

La encefalitis anti-NMDAR (contra el receptor *N*-Metil-D-Aspartato), descrita en 2005 en mujeres con teratoma ovárico (6-8), es la más común, y quizá la más interesante para los psiquiatras ya que todos los pacientes presentan síntomas psiquiátricos o problemas de memoria (9), y con frecuencia son primero tratados por Psiquiatría (6). El receptor NMDA se ha asociado a esquizofrenia, epilepsia y algunos tipos de demencia, y las drogas que lo afectan (como la ketamina) dan lugar a paranoia, alucinaciones y discinesias, como ocurre con frecuencia en esta encefalitis (6). Los primeros casos descritos eran mujeres jóvenes con teratoma de ovario, como en el caso presentado, que presentaban psicosis o problemas de memoria, que progresaron a déficits neurológicos progresivos que requirieron atención en Unidades de Cuidados Intensivos. A pesar de esta gravedad, la mayoría se recuperaban tras la extirpación del tumor e inmunoterapia (6, 7, 9).

Es típico un pródromos de un síndrome vírico unas semanas previas al resto de síntomas hasta en un 70 % de los pacientes (6, 8, 10), cuya influencia aún no se ha podido determinar, aunque se especula que podría bien ser una activación inmune temprana, o bien que la infección facilite el paso de los autoanticuerpos a

través de la barrera hemato-encefálica (9). En algunos casos se encuentra el antecedente de haber sido vacunados (8). La mayoría de los pacientes se presentan de inicio con síntomas psiquiátricos, lo cual ocurre a dosis menores del autoanticuerpo (8) incluyendo ansiedad, agitación, comportamiento bizarro, delirios paranoides, o alucinaciones auditivas y visuales, risas inmotivadas, afecto lábil, aislamiento social, hiperreligiosidad etc. (8-11). Posteriormente (semanas después) la mayoría de pacientes van presentando síntomas de apariencia más “neuropsiquiátrica”, asociados a mayores concentraciones de autoanticuerpo (8): oscilaciones del nivel de conciencia, progresando a un estado catatónico con períodos de acinesia alternados con agitación, una disminución o paradójica respuesta a estímulos (no responden a estímulos dolorosos pero se oponen a la apertura de los ojos) (8, 11). Algunos verbalizan palabras incomprensibles o presentan ecolalia (con ecopraxia) o mutismo, o con un discurso incoherente, pobre en contenidos y con asociaciones laxas (8, 11). Son típicos los fallos de memoria. Presentan a veces discinesias orofaciales, temblor, rigidez en rueda dentada, posturas distónicas, flexibilidad cérica e inestabilidad autonómica (6, 8, 10-11). Pueden llegar a presentar incluso hipoventilación con necesidad de soporte ventilatorio, y crisis convulsivas (8-9). La hospitalización suele ser larga, incluso siendo correctamente tratados, y en ocasiones persisten al alta ciertos déficits cognitivos o alteraciones psiquiátricas, como la impulsividad, desinhibición, o alteraciones del sueño (8-9). Es típico que los pacientes presenten una amnesia del episodio (9). Las recaídas pueden ocurrir después de meses o años, hasta en un 25 % (8).

Es importante señalar que en los últimos años se han descrito cada vez más casos de encefalitis anti-NMDAR en jóvenes varones y en niños, aunque un 80 %, como en el caso presentado, son mujeres (8). Hasta en un 41 % puede no encontrarse un tumor subyacente, y esto ocurre más cuanto más jóvenes son (8-11). En sólo un 5 % de los varones mayores de 18 años se encuentra tumor (8). En los no paraneoplásicos es menos frecuente la alteración autonómica, incluida la hipoventilación, y en los niños las alteraciones neuropsiquiátricas suelen ser más sutiles (11). Por la existencia de estos casos no paraneoplásicos se especula con la presencia de un factor genético que favorezca la autoinmunidad quizá sumado a algún factor asociado a la enfermedad de apariencia viral típicamente prodrómica (10).

La importancia de conocer esta encefalitis es que se trata de una entidad potencialmente mortal hasta en un 4 % (8), incluso en casos de teratoma ovárico (F) y un buen diagnóstico, pero sobre todo lo más precoz posible, les puede salvar la vida. Como antes hemos señalado, las pruebas iniciales habituales pueden ser normales o inespecíficas (TAC suele ser normal, RMN es normal en la mitad de los casos, el EEG puede dar una lentificación difusa) (6, 8), y frecuentemente se presentan en pacientes jóvenes (7-9), lo que puede demorar el diagnóstico correcto, llevándoles incluso a ingresar en Unidades de Psiquiatría por periodos

NOTAS CLÍNICAS

prologados (11). Algunos hallazgos como el TAC normal y una elevación de la CPK, nos pueden de nuevo confundir a los psiquiatras y, si se han tratado con antipsicóticos esos primeros síntomas psiquiátricos, podemos pensar en efectos secundarios con la aparición de discinesias, temblor etc. o incluso en un síndrome neuroléptico maligno. El diagnóstico diferencial debe hacerse con trastornos psicóticos primarios, trastornos afectivos, trastornos del control de impulsos o del sueño, así como con el síndrome neuroléptico maligno y el síndrome serotoninérgico (11). La prueba que es anormal en más casos, hasta en un 80 %, es el líquido cefalorraquídeo, como ocurrió en el caso que presentamos, presentando en general una pleocitosis linfocítica y a veces concentraciones aumentadas de proteínas (6, 8), y por tanto debería ser una prueba a considerar por nuestra parte en este tipo de casos. Con este hallazgo y la clínica, se deberían solicitar anticuerpos anti-NMDAR para confirmar el diagnóstico, y si es así, buscar exhaustivamente un tumor, sobre todo un teratoma ovárico.

Como para el resto de encefalitis, el único tratamiento eficaz es la inmunoterapia y la resección del tumor si lo hay (7), pero hay poca información acerca del manejo de los síntomas psiquiátricos (11). Se han probado diferentes antipsicóticos incluyendo varios de los atípicos, sin respuesta, o haloperidol con un aumento de la rigidez y bradicinesia. Se han ensayado anticolinérgicos para tratar la rigidez. Se han utilizado también benzodiacepinas (lorazepam) con una ligera mejoría en el nivel de agitación y en el insomnio, que también mejoró con la administración de trazodona (11). Se ha utilizado la Terapia electroconvulsiva en los síntomas catatónicos, pero se conoce poco acerca de su utilidad (8, 11). Para tratar la agitación, a falta de respuesta a medicaciones psiquiátricas antes mencionadas, se refiere la inducción del coma. Se han descrito casos tratados con valproato y litio, e incluso un niño de 6 años tratado con psicoestimulantes para tratar la hiperactividad (11). En general, es necesario saber que los síntomas psiquiátricos mejoran con la mejoría del proceso de base, sin un tratamiento específico psiquiátrico (11).

Por último, aunque en el caso presentado el diagnóstico acertado fue relativamente rápido, es interesante preguntarse por qué esta encefalitis es vista con tanta frecuencia por los psiquiatras antes que por otros especialistas. Probablemente el hecho de que se presente con más frecuencia en mujeres jóvenes de unos 20-30 años que debutan con sintomatología psiquiátrica lo explique en parte (mientras que otras aparecen con más frecuencia en hombres más mayores, sin antecedentes psiquiátricos previos). Recordamos que es importante (en este caso sí de “vital importancia”) que los psiquiatras no obviemos los síntomas menos típicos en un paciente con síntomas psiquiátricos de nueva aparición, sea cual sea su edad, para un correcto y rápido diagnóstico, y por tanto un acertado tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Kayser M, Kohler C, Dalmau J. Psychiatric manifestations of paraneoplastic disorders. *Am J Psychiatry* 2010; 167:9: 1039-48.
- (2) Kayser M, Dalmau J. The emerging link between autoimmune disorders and neuropsychiatric disease. *J Neuropsychiatry Clinical Neurosci* 2011; 23 (1): 90-97.
- (3) Dalmau J, Bataller L. Clinical and immunological diversity of limbic encephalitis: a model for paraneoplastic neurological disorders. *Hematol Oncol Clin North Am* 2006; 20 (6): 1319-35.
- (4) Restrepo D, Cardeño C. Encefalitis límbica en mujer de 41 años con masa mediastinal y cambios de comportamiento. *Rev Colomb Psiquiat* 2009; 38: 367-78.
- (5) Machado S, Nogueira A, Sarosh I. What should you know about limbic encephalitis? *Arq Neuro-Psiquiatr* 2012; 70 (10): 817-22.
- (6) Dalmau J, Tüzün E, Wu H, Masjuan J, Rossi J, Voloschin A et al. *Ann Neurol* 2007; 61 (1): 25-36.
- (7) 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 (4): 594-604.
- (8) Dalmau J, Lancaster E, Martínez-Hernández E, Rosenfeld M, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011; 10 (1): 63-74.
- (9) Dalmau J, Gleichman A, Hughes E, Rossi J, Peng X, Lai M et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008; 7 (12): 1091-98.
- (10) Tüzün E, Zhou L, Baehring J, Bannykh S, Rosenfeld M, Dalmau J. Evidence for antibody-mediated pathogenesis in anti-NMDAR encephalitis associated with ovarian teratoma. *Acta Neuropathol* 2009; 118 (6): 737-43.
- (11) Chapman M, Vause H. Anti-NMDA Receptor encephalitis: diagnosis, psychiatric presentation, and treatment. *Am J Psychiatry* 2011; 183 (3): 245-251.