
Historia Clínica

Sección a cargo de Elizabeth Y. Sapia^a y Julia Dvorkin^b

Ignacia Viana^c, Hilén Kromer^c, Bárbara Cosentino^d, Trinidad Rojo Bas^e

Datos personales:

Nombre y Apellido: A. Q

Edad: 13 años

Motivo de internación: Alteración de la conducta para estudio

Enfermedad actual:

Paciente de 13 años, con obesidad severa, concurre a la guardia del hospital, por haber presentado dos episodios de retrodesviación de la mirada y movimientos tonicoclónicos de 5-10 min de duración con periodo postictal posterior. En los días previos al episodio refiere alteración de la conducta generado por pensamiento desorganizado, excitación psicomotriz, alucinaciones visuales y auditivas, y alteración del ritmo sueño-vigilia. Afebril en toda su evolución. Se decide internación para diagnóstico y tratamiento.

Antecedentes personales:

- Perinatólogico: embarazo gemelar, se desconocen otros datos, paciente adoptada.
- Aspecto metabólico: obesidad severa, en seguimiento por nutrición y pediatra particular, con mala adherencia.
- Vacunas: completas para la edad.

Diagnósticos diferenciales:

- Debut enfermedad psiquiátrica: psicosis aguda, trastorno conversivo
- Encefalitis de causa inmunológica
- Encefalitis de origen infeccioso
- Intoxicación

Examen físico al ingreso:

Paciente clínica y hemodinámicamente compensada. Desorientada en tiempo y espacio, con discurso incoherente, labilidad emocional y cambios conductuales. Pupilas

a. Médica de Planta. Unidad 8. HNRG.

b. Médica pediatra. Becaria doctoral CONICET

c. Ex residente Hospital de niños Dr. Ricardo Gutiérrez

d. Residente de cuarto año Hospital de niños Dr. Ricardo Gutiérrez

e. Residente de tercer año Hospital de niños Dr. Ricardo Gutiérrez

isocóricas, reactivas. Fuerza, tono, sensibilidad y reflejos conservados en 4 miembros. Pares craneales indemnes. Eucárdica, eupneica, buena entrada de aire bilateral. Abdomen blando, depresible, indoloro, con aumento del perímetro abdominal por obesidad severa.

Exámenes complementarios:

- **TAC SNC:** Línea media centrada, ventrículos de tamaño, morfología y topografía conservados. Sin cambios de atenuación en parénquima encefálico, cisternas y espacios subaracnoideos acordes a la edad. Fosa posterior dentro de límites normales.
- **RM SNC con y sin contraste con protocolo de epilepsia:** Sin alteraciones de morfología ni de señal en sustancia gris y blanca. Cuerpo caloso y demás estructuras de línea media normales, sin restricción en técnica de difusión. No se evidencian microsangrados ni calcificaciones en secuencias de susceptibilidad. Cavidades ventriculares y espacios subaracnoideos normales. Sin realces patológicos con contraste con gadolinio.
- **Electroencefalograma (EEG):** sin eventos ni paroxismos.
- **Ecografía abdomen y pelvis:** en topografía de ovario derecho se observa una imagen heterogénea de componente líquido sólido sugestiva de quiste complejo a estudiar por otros métodos de imágenes. Mide 173 x 92 x 125 mm. Resto sin hallazgos patológicos.
- **TAC abdomen y pelvis:** masa pelviana hipodensa bien definida, con algunas calcificaciones, de aproximadamente 15 x 8 cm, de probable origen anexial.
- **Radiografía de tórax:** sin hallazgos patológicos.
- **Tóxicos en orina:** negativo.
- **Líquido cefalorraquídeo:** Citoquímico: límpido, incoloro, células: 7 mm³ MN: 100% Proteínas: 16 mg/dl, glucorraquia: 55.8 mg/dl. Cultivo gérmenes comunes: negativo. Viroológico: HSV 1 y 2, enterovirus: no detectable. Anticuerpos en suero y LCR: anti receptor N-metil-D-aspartato (anti-rNMDA) >100 Bandas oligoclonales: patrón 4: con patrón local igual que sistémico.
- **Laboratorio:** glóbulos blancos 12 200 mil/mm³ (neutrófilos 65%, linfocitos 29%, monocitos 6%) hemoglobina 10,5 g/dl plaquetas 506 000 mil/mm³.
- **Fondo de ojos:** dentro de límites normales.

-
- a. Médica de Planta. Unidad 8. HNRG.
 - b. Médica pediatra. Becaria doctoral CONICET
 - c. Ex residente Hospital de niños Dr. Ricardo Gutiérrez
 - d. Residente de cuarto año Hospital de niños Dr. Ricardo Gutiérrez
 - e. Residente de tercer año Hospital de niños Dr. Ricardo Gutiérrez

- **Marcadores tumorales:** alfafetoproteína 14 ng/ml. Gonadotropina coriónica humana (Beta-HCG): no dosable. Antígeno carcinoembrionario (CEA): 1; CA125: 18,2.
- **Valoración cardiológica:** electrocardiograma y ecocardiograma dentro de límites normales.
- **PPD:** negativa.
- **Dosaje de inmunoglobulinas:** IgG 1340 mg/dl (VN: 984-1544), IgA 389 mg/dl (VN:112- 252), IgM 107 mg/dl (VN: 82-220).
- **Serologías:** IgG CMV e IgG EBV positivas. IgG HVC, IgM/IgG anti core HVB, IgM/IgG HVA negativas. HIV: no reactivo. Toxoplasmosis, Chagas y VDRL: negativos.
- **Laboratorio endocrinológico:** vitamina D 8 ng/ml (<20: deficiencia), parathormona 58 pg/ml (VN: < 70), antimulleriana 12.01 pmol/L (VN: 5-55), hormona luteinizante 1.75 mUi/ml (VN:0.4-12), hormona folículo estimulante 2.83 mUI/ml (VN: 2.1-8.6), estradiol 38 pg/ml (VN: 20-77), tirotrófina 1.96 µUI/ml (VN: 0.5-6.5), tiroxina libre 2.14 ug/dl (VN:0.8-2.2), triyodotironina 132 ng/dl (VN: 80-220), anticuerpos anti-tiroperoxidasa 12 UI/ml (VN: < 35), anticuerpos anti-tiroglobulina 104 UI/ml (VN: <50).

Evolución:

En base a los signos y síntomas, se plantean dentro de los posibles diagnósticos brote psicótico agudo y encefalopatía aguda. Es evaluada por el equipo de salud mental de guardia, que indica tratamiento sintomático con olanzapina y lorazepam.

Se realizan EEG y neuroimágenes sin hallazgos patológicos, y punción lumbar con citoquímico con leve pleocitosis, con cultivos bacterianos y estudio virológico negativos. Considerando otras etiologías se solicitan bandas oligoclonales cuyo resultado fue un patrón 4 (patrón en espejo, bandas oligoclonales iguales en suero que en LCR) y panel de anticuerpos, con resultado positivo para anticuerpos anti-rNMDA en LCR y suero, confirmándose el diagnóstico de encefalitis inmunomediada.

Para descartar causa paraneoplásica, se realiza tomografía de abdomen y pelvis que informa imagen heterogénea en región anexial derecha, sugestiva de quiste complejo (Figura 1).

-
- a. Médica de Planta. Unidad 8. HNRG.
 - b. Médica pediatra. Becaria doctoral CONICET
 - c. Ex residente Hospital de niños Dr. Ricardo Gutiérrez
 - d. Residente de cuarto año Hospital de niños Dr. Ricardo Gutiérrez
 - e. Residente de tercer año Hospital de niños Dr. Ricardo Gutiérrez

Figura 1. TAC de pelvis, masa hipodensa con calcificaciones (flecha)



Con dosaje de alfa fetoproteína de 14 ng/ml (levemente elevada), BhCG no dosable, CEA y Ca 125 negativos. Se programa laparoscopia exploratoria, realizándose exéresis completa de la masa anexial, cuya anatomía patológica fue compatible con teratoma ovárico inmaduro, Grado I. Sin requerimiento de terapia adyuvante ni seguimiento por servicio de oncología.

Con diagnóstico de encefalitis inmunomediada, se indicó tratamiento con gammaglobulina EV a 1 gr/kg, sin respuesta favorable, por lo que continuó con pulsos de metilprednisolona a 1g/día por 5 días consecutivos. Ante la persistencia de los cambios conductuales, con episodios diarios de excitación psicomotriz, se continuó con una segunda línea de tratamiento, pasaje de rituximab 1 g/día (día 0 y 14).

La paciente evoluciona favorablemente, con resolución progresiva de la sintomatología logrando suspender medicación psiquiátrica. Se otorga el egreso hospitalario y continúa seguimiento multidisciplinario de forma ambulatoria, con pediatra cabecera, neurología, endocrinología y salud mental.

Discusión:

La encefalitis por anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato (anti-rNMDA) es una enfermedad inmunomediada caracterizada por un síndrome neuropsiquiátrico complejo y la presencia de anticuerpos en el LCR contra la subunidad GluN1 del NMDAR.^{1,2} La incidencia estimada es de 1.5 por millón de habitantes al año, siendo cuatro veces más común en mujeres que en hombres, con una media de edad de 21 años.^{3,4} Es frecuente que se

-
- a. Médica de Planta. Unidad 8. HNRG.
 - b. Médica pediatra. Becaria doctoral CONICET
 - c. Ex residente Hospital de niños Dr. Ricardo Gutiérrez
 - d. Residente de cuarto año Hospital de niños Dr. Ricardo Gutiérrez
 - e. Residente de tercer año Hospital de niños Dr. Ricardo Gutiérrez

deba a la manifestación de un síndrome paraneoplásico, especialmente en mujeres, siendo el teratoma ovárico el hallazgo más frecuente.^{1,5}

Aunque la presencia de un tumor que exprese los receptores NMDA probablemente contribuya a la pérdida de tolerancia inmune, se desconocen los otros desencadenantes inmunológicos involucrados.¹

Los rNMDA se encuentran altamente concentrados en áreas hipocámpales y en el área prefrontal; los anticuerpos anti-rNMDA producen un desbalance a expensas de los neurotransmisores excitatorios, por lo que el cuadro se manifiesta como un síndrome neuropsiquiátrico complejo.⁶

La signosintomatología de esta enfermedad, fue descrita por Dalmau y col. en cuatro etapas. La primera se presenta como un pródromo similar a un proceso viral inespecífico seguido de una segunda etapa de una a dos semanas de duración, cuando comienzan los síntomas psiquiátricos que incluyen delirios, alucinaciones, manía, agitación, cambios en el habla, pensamiento desorganizado, catatonía, insomnio y, a veces, convulsiones. Continúa la tercera etapa, de semanas a meses de evolución, que incluye complicaciones neurológicas, como anomalías del movimiento, disautonomías e hipoventilación y la cuarta etapa, que puede extenderse de meses a años, en la que se presentan los déficits prolongados, como disfunción ejecutiva, impulsividad, desinhibición y alteraciones del sueño.²

Se desconoce si los síntomas prodrómicos forman parte de una activación inmune temprana o son el resultado de una infección no específica, que facilita el cruce de la respuesta inmune a través de la barrera hematoencefálica.¹

La única prueba diagnóstica específica de encefalitis anti-rNMDA es la demostración de anticuerpos IgG anti receptor GluN1 en el LCR del paciente. Sin embargo, el valor de los títulos de anticuerpos no muestra una correlación con el curso clínico del paciente, por este motivo las decisiones acerca del tratamiento deben basarse principalmente en la evaluación clínica en lugar de en valores serológicos.²

Otros exámenes complementarios que apoyan el diagnóstico son: citoquímico de LCR con pleocitosis y presencia de bandas oligoclonales (ambos sugestivos de proceso inflamatorio en el SNC); EEG anormal en la mayoría de los pacientes, con actividad lenta y desorganizada y menos frecuente, focos epilépticos o descargas de tipo delta brush;

-
- a. Médica de Planta. Unidad 8. HNRG.
 - b. Médica pediatra. Becaria doctoral CONICET
 - c. Ex residente Hospital de niños Dr. Ricardo Gutiérrez
 - d. Residente de cuarto año Hospital de niños Dr. Ricardo Gutiérrez
 - e. Residente de tercer año Hospital de niños Dr. Ricardo Gutiérrez

y la RMN, frecuentemente normal, pudiendo mostrar en T2 y FLAIR secuencias de atenuación de fluido, hiperintensidad en el hipocampo, corteza cerebral y cerebelosa, frontobasal, regiones insulares y ganglios basales.^{2,3,7}

La asociación de encefalitis anti-rNMDA con teratoma ovárico en niñas es baja en comparación con los adultos, sin embargo, es necesario realizar exámenes complementarios como ecografía y resonancia magnética de abdomen y pelvis.³ Los criterios diagnósticos se detallan en la Tabla 1.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de encefalitis autoinmune

| |
|--|
| <p>Caso probable</p> <p>1- Inicio rápido (<3 meses) de al menos cuatro de los siguientes síntomas:</p> <ul style="list-style-type: none">• Comportamiento anormal o disfunción cognitiva• Disfunción del habla: reducción verbal o mutismo• Convulsiones• Trastorno del movimiento: discinesias, rigidez o posturas anormales.• Disminución del nivel de conciencia• Disfunción autonómica o hipoventilación central <p>2- Y al menos uno de los estudios de laboratorio:</p> <ul style="list-style-type: none">• EEG anormal: actividad focal o difusa lenta o desorganizada, actividad epiléptica o extreme delta brush• LCR con pleocitosis o bandas oligoclonales <p>3- O tres de los síntomas anteriormente mencionados asociados al hallazgo de un teratoma sistémico</p> <p>4- Exclusión de antecedentes recientes de encefalitis por virus del herpes simple o Encefalitis japonesa B, que podría provocar síntomas neurológicos por una recaída</p> |
| <p>Caso confirmado</p> <ul style="list-style-type: none">• Uno o más de los síntomas descritos en el ítem 1 asociado a anticuerpos IgG GluN1 en el LCR.• Exclusión de antecedentes recientes de encefalitis por virus del herpes simple o Encefalitis japonesa B, que podría provocar síntomas neurológicos por una recaída |

Fuente: Dalmau J, et al. ²

Como describen Dalmau y col., un gran número de pacientes con diagnóstico final de encefalitis anti-rNMDA, fueron inicialmente evaluados por psiquiatras o admitidos en centros psiquiátricos.¹ Por este motivo, se debe resaltar la importancia de establecer un diagnóstico etiológico o descartar causa orgánica, ante una paciente con síndrome psicótico agudo.

- Médica de Planta. Unidad 8. HNRG.
- Médica pediatra. Becaria doctoral CONICET
- Ex residente Hospital de niños Dr. Ricardo Gutiérrez
- Residente de cuarto año Hospital de niños Dr. Ricardo Gutiérrez
- Residente de tercer año Hospital de niños Dr. Ricardo Gutiérrez

En el artículo publicado por European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience en 2020, se sugiere que ante un paciente con esquizofrenia de inicio agudo, sumado o no al antecedente de encefalitis autoinmune previa, asociado con al menos uno de los siguientes ítems: clínica típica previamente descrita, curso autoinmune típico (rápida progresión de la clínica a pesar del tratamiento sintomático) o hallazgos típicos en exámenes complementarios, deberá sospecharse etiología autoinmune, y se deberá estudiar la presencia de anticuerpos en LCR.⁵

La paciente en cuestión presentó leve pleocitosis en el LCR, con EEG y RMN de SNC normales, con clínica sugestiva, descartada la causa infecciosa, se indicó tratamiento para encefalitis inmunomediada previo a resultados de la serología. La confirmación del síndrome paraneoplásico, apoyó el diagnóstico y fue de gran utilidad para la decisión de comenzar la inmunomodulación de manera precoz junto a la exéresis quirúrgica del tumor.

El tratamiento oportuno y temprano, se identificó como predictor de buen pronóstico. Las terapias inmunomoduladoras/inmunosupresoras de primera línea son los corticosteroides, infusión de inmunoglobulina y plasmaféresis, así como la extirpación del tumor en el caso que corresponda. Sin embargo, no hay clara evidencia de cuál de estas inmunoterapias debe iniciarse primero, ni si debe realizarse tratamiento combinado desde el principio. Aproximadamente la mitad de los pacientes responden a la primera línea de tratamiento.

El rituximab, la ciclofosfamida, la azatioprina y el micofenolato mofetilo se utilizan como terapias de segunda línea en caso de no observar mejoría clínica luego de cuatro semanas de tratamiento de primera línea.^{2,4,8} Esta paciente respondió a la segunda línea terapéutica, con posibilidad de continuar tratamiento y seguimiento de manera ambulatoria, ya que como se describe en la bibliografía, la recuperación es lenta, frecuentemente conlleva meses y requiere un equipo multidisciplinario que incluya rehabilitación física y tratamiento psiquiátrico.³

Conclusión:

Ante un paciente con síntomas neuropsiquiátricos agudos, sin respuesta a antipsicóticos, por su frecuencia y su implicancia terapéutica, se debe sospechar encefalitis de causa orgánica. Dentro del proceso diagnóstico, es importante tener en cuenta la posibilidad

-
- a. Médica de Planta. Unidad 8. HNRG.
 - b. Médica pediatra. Becaria doctoral CONICET
 - c. Ex residente Hospital de niños Dr. Ricardo Gutiérrez
 - d. Residente de cuarto año Hospital de niños Dr. Ricardo Gutiérrez
 - e. Residente de tercer año Hospital de niños Dr. Ricardo Gutiérrez

de que la misma se deba a un síndrome paraneoplásico y examinar al paciente en búsqueda de un tumor germinal. Esto tiene valor tanto para el diagnóstico, como para el tratamiento y pronóstico de la entidad.

Bibliografía:

- 1- Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008; 7:1091–1098.
- 2- Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol*, 2019; 18(11):1045-1057.
- 3- Florance NR, Davis RL, Lam C, et al. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor (NMDAR) Encephalitis in Children and Adolescents. *Ann Neurol*. 2009; 66(1): 11–18.
- 4- Debopam S, Forshing L. Anti-NMDAR Encephalitis. 2023 Jul 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 31869136.
- 5- Endres D, Leyboldt F, Bechter K, et al. Autoimmune encephalitis as a differential diagnosis of schizophreniform psychosis: clinical symptomatology, pathophysiology, diagnostic approach, and therapeutic considerations. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2020; 270(7):803-818.
6. Dalmau J, Lancaster E, Martínez-Hernández E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. 2011; 10(1):63-74.
7. Herrera Julve MM, Rosado Rubio C, Mariano Rodríguez JC, et al. Encefalitis por anticuerpos contra el receptor anti-N-metil-D-aspartato debido a teratoma ovárico. *Prog Obstet Ginecol*. 2013; 56(9):478—481
8. Nosadini M, Thomas T, Eyre M, et al. International Consensus Recommendations for the Treatment of Pediatric NMDAR Antibody Encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021; 8(5):e1052.

Forma de citar: Viana I, Kromer H, Cosentino B *et. al.* Historia Clínica. Rev. Hosp. Niños (B. Aires) 2024;66 (292):25-32

-
- a. Médica de Planta. Unidad 8. HNRG.
 - b. Médica pediatra. Becaria doctoral CONICET
 - c. Ex residente Hospital de niños Dr. Ricardo Gutiérrez
 - d. Residente de cuarto año Hospital de niños Dr. Ricardo Gutiérrez
 - e. Residente de tercer año Hospital de niños Dr. Ricardo Gutiérrez