

Encefalitis por anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato secundaria a teratoma ovárico en una paciente pediátrica

Encephalitis due to antibodies against the N-methyl-D-aspartate receptor secondary to ovarian teratoma in a pediatric patient

Daniela Berlingieri^a , Silvia Baleani^a , Alicia Lafuente^a , Eduardo Vainstein^a 

RESUMEN

La encefalitis por anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato es un proceso inmunomediado en el que autoanticuerpos se dirigen contra la subunidad GluN1 del receptor de glutamato del sistema nervioso central. Se caracteriza por la aparición aguda o subaguda de síntomas psiquiátricos, como confusión, pérdida de la memoria a corto plazo, cambios de conducta, catatonía, seguidos por manifestaciones neurológicas, tales como convulsiones, alteraciones del movimiento, disfunciones autonómicas, coma y depresión respiratoria. Es grave y potencialmente mortal. Su asociación con teratoma de ovario como síndrome paraneoplásico fue descrita en mujeres jóvenes. En la población pediátrica, es mucho menos frecuente y se reporta en comunicaciones de 1 o 2 pacientes y en series de pocos casos.

Se presenta una paciente de 13 años con encefalitis paraneoplásica por anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato, secundaria a un teratoma ovárico maduro.

Palabras clave: *encefalitis antirreceptor N-metil-D-aspartato, teratoma, ovario, pediatría.*

ABSTRACT

The encephalitis due to antibodies against the N-methyl-D-aspartate receptor is a process immune-mediated in which antibodies are directed against the GluN1 subunit of the glutamate receptor in the central nervous system. It is characterized by an acute or subacute onset of psychiatric symptoms such as confusion, short-term memory loss, behavioral changes, catatonia followed by neurological manifestations such as seizures, movement disturbances, autonomic dysfunctions, coma, and respiratory depression.

a. Servicio de Clínica Pediátrica, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Daniela Berlingieri: berlingieri.daniela@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 29-6-2021

Aceptado: 23-8-2021

It is serious and life threatening. Its association with ovarian teratoma as a paraneoplastic syndrome was described in young women. In the pediatric population it is much less frequent and is reported in publications of one or two patients and in series of few cases.

We present a 13-year-old patient with encephalitis paraneoplastic due to antibodies against the N-methyl-D-aspartate receptor, secondary to a mature ovarian teratoma.

Key words: *anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis, ovary, teratoma, pediatrics.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.e43>

Cómo citar: Berlingieri D, Baleani S, Lafuente A, Vainstein E. Encefalitis por anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato secundaria a teratoma ovárico en una paciente pediátrica. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(1):e43-e48.

INTRODUCCIÓN

La encefalitis por anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato (anti-rNMDA) es una enfermedad inmunomediada grave por anticuerpos contra la subunidad GluN1 del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Se caracteriza por una combinación de síntomas psiquiátricos, neurológicos y autonómicos de aparición aguda o subaguda.¹ Desde 1997 se comunicaron casos de encefalitis y teratoma de ovario en mujeres jóvenes, y en 2007 Dalmau describió los anticuerpos anti-rNMDA confirmando su fisiopatología inmunológica.² Esta asociación es menos frecuente en niños.³⁻⁵

Se describe una paciente de 13 años, previamente sana, que comenzó con síntomas compatibles con un brote psicótico agudo y su diagnóstico final fue encefalitis anti-rNMDA, que resolvió luego del tratamiento médico y la exéresis quirúrgica de un teratoma de ovario maduro. En la revisión bibliográfica realizada hasta la actualidad, no encontramos casos

publicados con esta asociación y en esta edad en Argentina.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 13 años, previamente sana, que comenzó bruscamente con crisis de excitación psicomotriz, alucinaciones auditivas y heteroagresividad. Consultó en un hospital zonal, realizaron tomografía computada (TAC) del sistema nervioso central (SNC), laboratorio y pesquisa toxicológica dentro de límites normales. Con diagnóstico presuntivo de brote psicótico agudo, se indicó haloperidol y seguimiento ambulatorio. A los 20 días, por empeoramiento del cuadro consultó en el hospital.

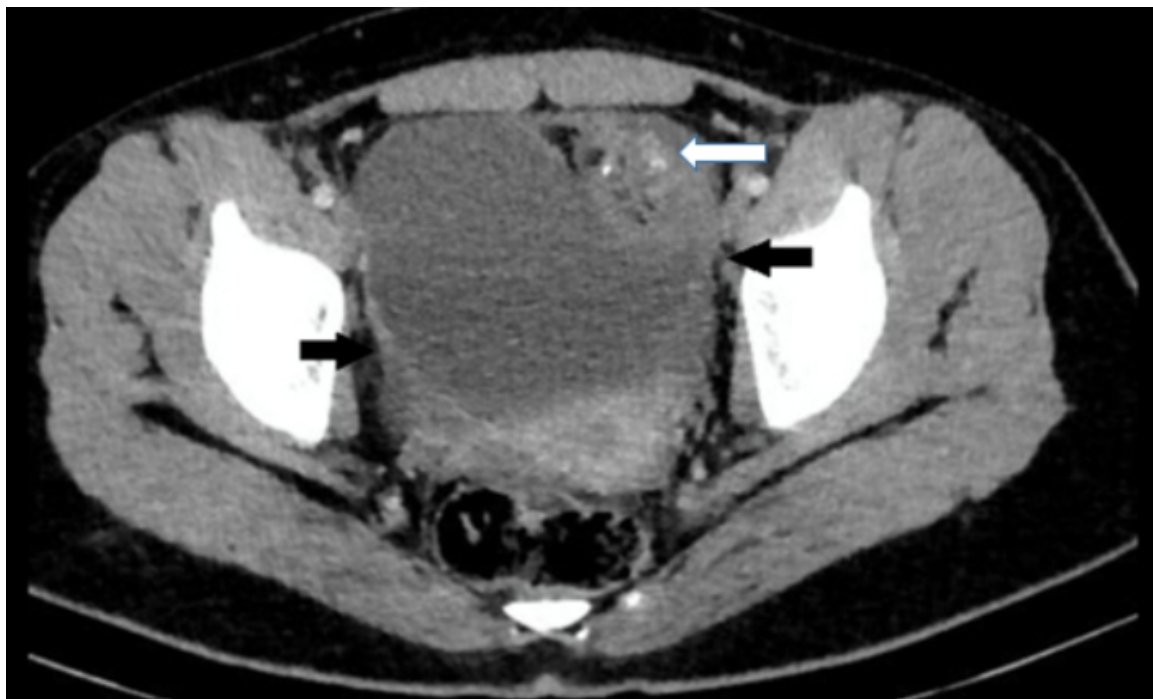
Al ingreso presentaba sensorio que alternaba somnolencia con agitación y desinhibición conductual, alteraciones sensorceptivas, desorientación temporoespacial, bradipsiquia y amnesia anterógrada de corto plazo. Abdomen globuloso, depresible con masa palpable en

hipogastrio de consistencia duro-elástica. Resto del examen físico sin particularidades.

Con diagnóstico presuntivo de brote psicótico vs. encefalitis inmunomediada, continuó tratamiento con haloperidol y lorazepam, y se realizaron electroencefalograma (EEG) y resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral normales. Punción lumbar con citoquímico normal y cultivos negativos. Se solicitaron bandas oligoclonales (BOC) en suero y LCR, y panel de autoanticuerpos para encefalitis inmunomediadas. En la TAC de abdomen y pelvis (*Figura 1*), se evidenció una masa heterogénea con calcificaciones en su interior, sugestiva de teratoma (alfafetoproteína y gonadotrofina coriónica humana negativas).

Por la falta de respuesta al tratamiento farmacológico, la presencia de un tumor ovárico y la sospecha de encefalitis autoinmune secundaria a teratoma ovárico, se inició tratamiento inmunomodulador (metilprednisolona 1 g/día 3 días consecutivos, gammaglobulina 2 g/kg y

FIGURA 1. Tomografía computada de abdomen y pelvis. Se observa una formación quística sobre la vejiga, de contornos lisos de 15 cm × 15 cm × 8 cm (flechas negras). En la región anteroinferior izquierda del quiste, se observa área sólida con tejido de densidad grasa y calcificaciones en su interior (flecha blanca). Sospecha diagnóstica: teratoma. Ovario derecho normal; ovario izquierdo no se visualiza



meprednisona y azatioprina oral) a la espera del resultado del panel de autoanticuerpos, y previo a la resección tumoral, cuya anatomopatología confirmó un teratoma maduro de ovario izquierdo (*Figura 2*).

Evolucionó con mejoría parcial de los síntomas antes de la cirugía, egresó con franca mejoría 7 días después y presentó resolución completa a los 4 meses del posoperatorio, con suspensión del tratamiento farmacológico. Realizó controles ambulatorios en Clínica Pediátrica, Salud Mental y Neurología. Se reintegró a la actividad escolar sin dificultad. Resultado de los autoanticuerpos mediante técnica de ensayo basado en células (CBA): suero y LCR anti-rNMDA: positivo. Anti-AMPA1/2, anti-DPPX, anti-CASPR2, anti-LGI1, anti-GABA-B: negativos. BOC: negativas.

DISCUSIÓN

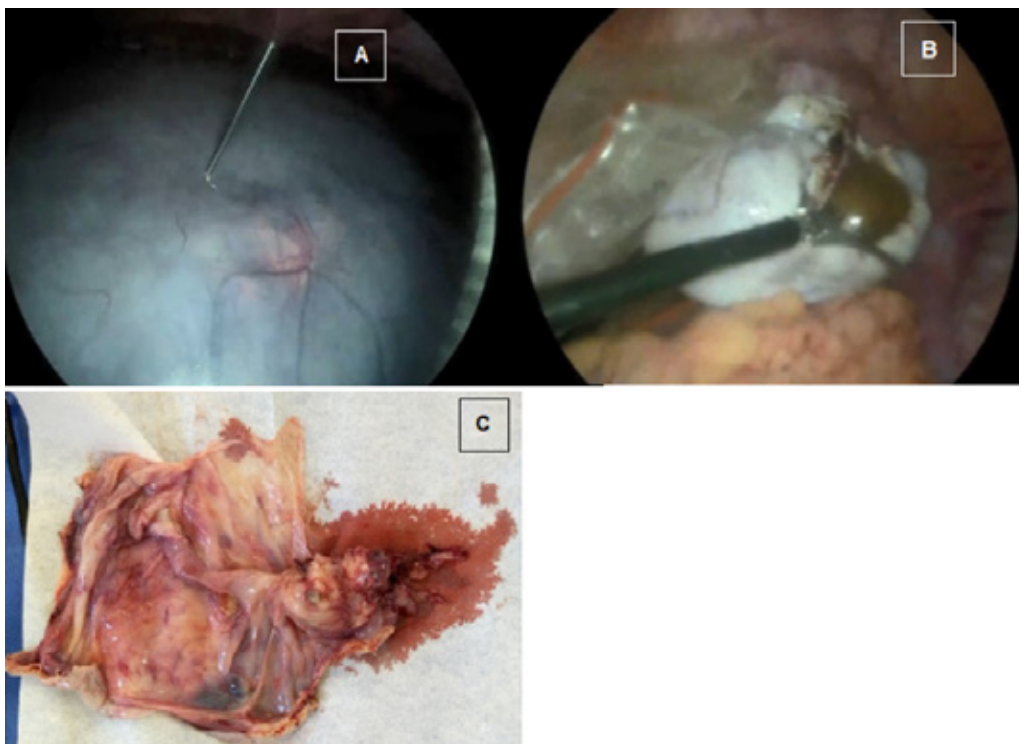
La encefalitis anti-rNMDA es la segunda causa de encefalitis inmunomediada luego de la encefalomielitis diseminada aguda.⁶ La incidencia

anual de la encefalitis paraneoplásica anti-rNMDA es de 1,5 casos por millón de habitantes.⁷

El teratoma de ovario es la causa tumoral más frecuentemente asociada a encefalitis inmunomediada y fue postulada por Nokura en 1997, en una paciente de 19 años con síntomas neuropsiquiátricos que mejoraron luego de la resección de un teratoma de ovario.⁸⁻¹⁰ En los años siguientes, se comunicaron casos similares¹¹ y en 2007 Josep Dalmau describió los anti-rNMDA en 12 mujeres jóvenes con encefalitis asociada a teratoma cuya media de edad fue de 24 años, confirmando su fisiopatología inmunológica.²

En Argentina, Pérez y col., describieron una serie de 11 niños con encefalitis autoinmune y no encontraron casos asociados a tumores.⁴ En una revisión sistemática realizada por Ación y col., en 2014, sobre 174 casos de encefalitis asociada a teratoma de ovario publicados desde 1997 hasta 2013, la media de edad fue de 24 años.⁵ Esta asociación es poco frecuente a la edad de la paciente aquí presentada.

FIGURA 2. Fotografías intraoperatorias A: hallazgo laparoscópico del quiste (previo a la punción); B: inicio de la cistectomía; C: teratoma resecado



Se desconoce la causa específica que desencadena la formación de estos autoanticuerpos en pacientes con teratoma. Se cree que podría estar asociado a la presencia de tejido neuroglial en el tumor con la capacidad de expresar el receptor NMDA rodeado de células inmunes (linfocitos B que forman centros germinales).¹² Nolan y col., postularon que la pérdida de la tolerancia inmune podría estar relacionada no solo a la presencia de estos tejidos en el teratoma, sino a sus propiedades inmunofenotípicas alteradas (escasez de neuronas maduras y presencia de astrocitos multinucleados, entre otras).¹³

Los rNMDA se encuentran altamente concentrados en áreas hipocampales y en el área prefrontal; los anticuerpos anti-rNMDA producen un desbalance a expensas de los neurotransmisores excitatorios. Debido a esto es que el cuadro se manifiesta como un síndrome neuropsiquiátrico complejo, como fue el caso de la paciente, que presentó síntomas psiquiátricos y neurológicos.⁸

Dalmau y col., describieron las etapas clínicas de la enfermedad; la progresión de los síntomas se relaciona con la intensidad del proceso inflamatorio en el SNC (reflejado en la pleocitosis

del LCR o en los hallazgos de la RMN):

1. Pródromo similar a un proceso viral inespecífico (aproximadamente 1 semana).
2. Síntomas psiquiátricos: alucinaciones, agitación, catatonía, insomnio (1 a 2 semanas).
3. Alteraciones neurológicas: movimientos anormales, convulsiones, disautonomía, coma (de semanas o meses).
4. Evolución hacia la resolución (de meses a años, y pueden mantenerse déficits en distintas áreas con disfunción ejecutiva, impulsividad, desinhibición y anormalidades en el sueño).⁷

Con el tratamiento médico oportuno y la resección tumoral, la paciente evolucionó favorablemente en menos de 6 meses, con remisión de todos los síntomas, y pudo reintegrarse a sus actividades escolares con total normalidad.

La confirmación etiológica se realiza ante la presencia de anticuerpos anti-rNMDA en LCR y/o suero, aunque no siempre es posible contar con el resultado durante el período agudo de la enfermedad. Esto destaca la importancia de la sospecha diagnóstica por la signo-sintomatología clínica y psiquiátrica, y de iniciar el tratamiento aún antes de la confirmación serológica.¹⁴

TABLA 1. Criterios diagnósticos de encefalitis anti-receptor de NMDA¹

Caso probable de encefalitis anti-rNMDA

Cuando se cumplen los 3 siguientes criterios:

1. Inicio rápido (en menos de 3 meses) de 4 o más de los siguientes síntomas:
 - Comportamiento anormal o disfunción cognitiva.
 - Disfunción del habla (reducción verbal, mutismo).
 - Convulsiones.
 - Trastorno del movimiento (discinesias o rigidez, posturas anormales).
 - Disminución del nivel de conciencia.
 - Disfunción autónoma o hipoventilación central.
2. Uno o más de los siguientes resultados alterados:
 - EEG anormal (actividad focal o difusa lenta o desorganizada, actividad epiléptica de tipo *delta brush*, entre otros).
 - LCR (pleocitosis o bandas oligoclonales).

3. Exclusión de otros diagnósticos.

El diagnóstico de un caso probable también se puede realizar en presencia de 3 de los síntomas citados en el punto 1 cuando estos se acompañan de un teratoma sistémico.

Caso definido de encefalitis anti-rNMDA

El diagnóstico de un caso definido se realiza en presencia de uno o más de los síntomas citados en el punto 1 cuando estos se acompañan de anticuerpos IgG anti-GluN1 en LCR. Es necesaria exclusión de otros diagnósticos.

Otros métodos diagnósticos para definir un caso como sospechoso son el LCR (con BOC y/o pleocitosis), el EEG (anormal en la mayoría de los pacientes, con actividad desorganizada con ondas lentas difusas o focales, focos epilépticos o descargas de tipo *delta brush*)⁸ y la RMN (anormal en el 50 % de los casos, con hiperintensidad en T2 y FLAIR en hipocampo, regiones frontobasal e insular, ganglios basales, tronco del encéfalo y corteza cerebelosa o cerebral).² Los síntomas psiquiátricos o neurológicos en presencia de un teratoma también definen un caso como sospechoso.^{1,7} Los criterios diagnósticos se detallan en la *Tabla 1*.

La paciente presentó EEG, análisis citoquímico de LCR y RMN normales. A pesar de estos resultados, recibió tratamiento dirigido antes de la confirmación de los anticuerpos por la alta sospecha clínica junto al hallazgo del teratoma ovárico. Los anticuerpos específicos anti-rNMDA resultaron positivos tanto en suero como en LCR.

Los pilares del tratamiento son los inmunomoduladores (inmunoglobulina intravenosa, corticosteroides sistémicos y plasmaféresis) y la resección tumoral (se asocia a menor riesgo de recaídas, a mejoría rápida de los síntomas neurológicos y a menor tasa de ingreso a unidad de cuidados intensivos).⁷ Dado que la resección quirúrgica mejora los resultados a corto y largo plazo, los estudios complementarios en busca de origen tumoral (ecografía transvaginal o TAC para casos no concluyentes) no deben aplazarse y deben formar parte de los estudios iniciales en pacientes con esta sospecha diagnóstica. Se debe considerar que en algunos casos con teratomas menores a 1 cm puede no estar alterada la morfología ovárica en la ecografía y debe solicitarse TAC.^{13,15}

El tratamiento temprano, el curso poco grave de la enfermedad y la resección tumoral son los factores que predicen mejor pronóstico que en otras encefalitis inmunomediadas.^{2,7}

Este caso de encefalitis inmunomediada es de interés porque representa una forma atípica de presentación de una patología tumoral en una paciente pediátrica. El inicio agudo y florido de sintomatología psiquiátrica en una joven sin antecedentes psicopatológicos personales o familiares, la falta de respuesta a los fármacos antipsicóticos junto a la semiología

abdominopélvica orientaron la sospecha de una causa orgánica. Por lo tanto, ante una paciente con un cuadro psiquiátrico y/o neurológico agudo, se sugiere considerar el diagnóstico de encefalitis inmunomediada, sospechar la etiología paraneoplásica e investigar la presencia de tumores, especialmente el teratoma de ovario en mujeres jóvenes. ■

REFERENCIAS

1. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016; 15(4):391-404.
2. Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007; 61(1):25-36.
3. Florance N, Davis R, Lam C, Szperka C, et al. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor (NMDAR) Encephalitis in Children and Adolescents. *Ann Neurol*. 2009; 66(1):11-8.
4. Pérez E, Ruggieri V, Monjes S, Loos M, et al. Encefalitis aguda mediada por anticuerpos contra el receptor ionotrópico de glutamato activado por N-metil-D aspartato (NMDAR): análisis de once casos pediátricos en Argentina. *Medicina (B Aires)*. 2013; 73(Supl I):1-9.
5. Ación P, Ación M, Ruiz-Maciá E, Martín-Estefanía C. Ovarian teratoma-associated anti-NMDAR encephalitis: a systematic review of reported cases. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; 9:157.
6. Gable M, Sheriff H, Dalmau J, Tilley D, Glaser C. The Frequency of Autoimmune N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis Surpasses That of Individual Viral Etiologies in Young Individuals Enrolled in the California Encephalitis Project. *Clin Infect Dis*. 2012; 54(7):899-904.
7. Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, Radosevic M, et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol*. 2019; 18(11):1045-57.
8. Dalmau J, Lancaster E, Martínez-Hernández E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. 2011; 10(1):63-74.
9. Bost C, Chanson E, Picard G, Meyronet D, et al. Malignant tumors in autoimmune encephalitis with anti-NMDA receptor antibodies. *J Neurol*. 2018; 265(10):2190-200.
10. Nokura K, Yamamoto H, Okawara Y, Koga H, et al. Reversible limbic encephalitis caused by ovarian teratoma. *Acta Neurol Scand*. 1997; 95(6):367-73.
11. Aydiner A, Gürvit H, Baral I. Paraneoplastic limbic encephalitis with immature ovarian teratoma. A case report. *J Neurooncol*. 1998; 37(1):63-6.
12. Chefdeville A, Treilleux I, Mayeur ME, Couillault C, et al. Immunopathological characterization of ovarian teratomas associated with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Acta Neuropathol Commun*. 2019; 7(1):38.
13. Nolan A, Buza N, Margeta M, Rabban JT. Ovarian Teratomas in Women With Anti-N-methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: Topography and Composition of Immune Cell and Neuroglial Populations Is Compatible With an Autoimmune Mechanism of Disease. *Am J Surg Pathol*. 2019; 43(7):949-64.

14. Erazo R, González J, Quintanilla C, Devaud C, et al. Encefalitis subaguda por anticuerpos anti receptor de N-metil-D-aspartato: Serie de 13 casos pediátricos. *Rev Chil Pediatr.* 2016; 87(6):487-93.
15. Dai Y, Zhang J, Ren H, Zhou X, et al. Surgical outcomes in patients with anti-N-methyl D-aspartate receptor encephalitis with ovarian teratoma. *Am J Obstet Gynecol.* 2019; 221(5):485.e1-10.