

## Psicosis y encefalitis NMDA: reporte de un caso y revisión de la literatura

Ernesto Landa Contreras<sup>a</sup>, María del Pilar Alvites Ahumada<sup>b</sup>, José Luis Fortes Álvarez<sup>a</sup> y María de los Desamparados Pérez López<sup>b</sup>.

<sup>a</sup> Psiquiatra. Hospital Provincial de Toledo. Toledo (España).

<sup>b</sup> M.I.R. Psiquiatría. Hospital Provincial de Toledo. Toledo (España)

Correspondencia: Ernesto Landa Contreras. Avda. Purísima Concepción 6, 1º A. C.P. 45006. Toledo (España). Correo electrónico: cabiros@gmail.com.

Recibido el 8 de septiembre de 2014.

Aceptado para su publicación el 8 de octubre de 2014.

### RESUMEN

Una paciente de 29 años, fue hospitalizada por alteraciones de conducta, desorientación y convulsiones tónico-clónicas. La evolución fue tórpida, presentando síntomas, que fueron desde la confusión, soliloquios, risas inmotivadas, movimientos involuntarios, síntomas psicóticos hasta mutismo y estupor. Múltiples analíticas (uroporfirinas, coproporfirinas, zinc, ceruloplasmina), cultivos, serología (VIH, Brucella, Citomegalovirus, etc.), tomografía y resonancia magnética cerebral fueron negativas. El líquido cefalorraquídeo (LCR) mostró pleocitosis linfocítica. Los anticuerpos para enfermedades paraneoplásicas (anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-CV2, antifisina, anti-Tr y anti-canales de calcio) fueron negativos, excepto los anticuerpos anti-NMDA (positivos en LCR). La ecografía ginecológica mostró un ovario aumentado de tamaño. El diagnóstico final fue de encefalitis contra los receptores NMDA (encefalitis límbica paraneoplásica). Su mecanismo autoinmune, proveería un modelo autoinmune para explicar la sintomatología psicótica asociada.

**Palabras clave:** Encefalitis Anti-Receptor N-Metil-D-Aspartato. Encefalitis Límbica. Anticuerpos.

### ABSTRACT

#### Psychosis and anti-NMDA receptor encephalitis: a case report and literature review

A 29-year-old female patient was hospitalized for behavioral disturbances, disorientation, and tonic-clonic seizures. The evolution was torpid, presenting symptoms ranging from confusion, soliloquies, unmotivated laughter, involuntary movements, psychotic symptoms, to mutism and stupor. Multiple analysis (uroporphyrins, coproporphyrins, zinc, ceruloplasmin), cultures, serology (HIV, Brucella, Cytomegalovirus, etc.), brain scan and magnetic resonance were carried out, with negative/normal results. The cerebrospinal fluid (CSF) showed lymphocytic pleocytosis. Antibodies for paraneoplastic disorders (anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-CV2, amphiphysin, anti-Tr and anti-calcium channels) were negative, except the anti-NMDA antibodies (positive in CSF). Gynaecological ultrasound scan showed an increased ovary size. The final diagnosis was anti-NMDA receptor encephalitis (Paraneoplastic limbic encephalitis). Its autoimmune mechanism could provide an autoimmune model to explain psychotic symptoms.

**Key words:** Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. Limbic Encephalitis. Antibodies.

### INTRODUCCIÓN

Las enfermedades psiquiátricas tienen un peso importante en las consultas del médico de Atención Primaria. Si bien la patología afectiva (depresión, ansiedad, etc.) es la más frecuente, muchas veces los pacientes que debutan con síntomas psicóticos son por primera vez vistos por el médico de familia, no siendo infrecuente que las alteraciones conductuales sean el motivo principal de atención, siendo su diagnóstico diferencial amplio y obligando primero a descartar una patología orgánica. En los últimos años, se ha descrito una enfermedad que combina clínica orgánica y psiquiátrica y que requiere un manejo multidisciplinario. Debido a que muchas veces el primer contacto de los pacientes con agitación psicomotriz o psicosis es con el médico de Atención Primaria, la importancia que esta patología tiene es creciente.

La encefalitis contra los receptores N-metil-D-aspartato (ECR-NMDA) es una enfermedad autoinmune que afecta predominantemente a mujeres<sup>1</sup>, quienes son frecuentemente referidas al psiquiatra por síntomas psicóticos, ma-

niformes, cambios en la personalidad o agitación psicomotriz. Estos síntomas suelen ser su presentación inicial, motivando su ingreso en Psiquiatría. Es al aparecer síntomas neurológicos o signos de inestabilidad autonómica cuando una enfermedad orgánica es considerada. La ECR-NMDA es aún una condición subdiagnosticada, con una fuerte asociación con patología tumoral (usualmente teratomas ováricos)<sup>1,2</sup>, y que podría constituir un modelo autoinmune para explicar una sintomatología psiquiátrica variada. En este artículo se describe la presentación de una paciente con ECR-NMDA, seguido por la revisión de la literatura relacionada con esta patología.

### CASO CLÍNICO

Mujer de 29 años, soltera, vive con sus padres, sin antecedentes de patología orgánica, psiquiátrica o abuso de tóxicos, ingresada en neurología por alteraciones de conducta, desorientación y falta de conexión con el medio. La familia refería que era el primer episodio de estas características, que desde hacía 2 semanas veían a la paciente desanimada, poco comunicativa (no identificaban ningún desencadenante ni factor descompensatorio, la relación con la paciente era buena, tenía buena red social de apoyo, buen desempeño laboral, etc.), a veces se quedaba con la mirada perdida, llegando a hablar incoherencias ("las venas de la cabeza secas"), no había alteración de los ritmos biológicos. Todo ello era motivo de gran agobio familiar, por lo que acudieron al médico de familia, siendo tratada como un cuadro depresivo y pautándosele sertralina 50 mg/día (1 semana antes del ingreso). La evolución fue tórpida, presentado episodios de agitación psicomotriz y desorientación, motivo por el que la familia decide llevar a la paciente a las urgencias de medicina. No había antecedentes familiares de enfermedad psiquiátrica u orgánica importante. En el examen, aparte de la desorientación espacio-temporal y la agitación, no se encontró nada llamativo, no presentando focalidad neurológica.

Las analíticas (hemograma, coagulación, pruebas de función hepática, renal, tiroidea, orina, ácido fólico y vitamina B12) y tomografía cerebral fueron normales. Los tóxicos en orina fueron negativos. La punción lumbar (PL) mostró 26 leucocitos/mm<sup>3</sup>. En urgencias presentó una convulsión tónico-clónica generalizada, siendo ingresada con el diagnóstico presuntivo de encefalitis vírica, iniciándose tratamiento con aciclovir y ácido valproico.

Durante su ingreso fue evaluada por Psiquiatría. La

familia nuevamente refirió que la paciente se encontraba apática desde hacía 2 semanas, repitiendo que tenía "las venas de la cabeza secas". Se la catalogó como una depresión psicótica y se pautó venlafaxina 75 mg/día. La serología para VIH, Brucella, Citomegalovirus, Herpes Simple, Sífilis, Toxoplasmosis y Epstein Barr fueron negativas.

Durante la primera semana de hospitalización la paciente estaba confusa, presentaba soliloquios y risas inmotivadas. Se repitió la PL (34 leucocitos/mm<sup>3</sup>, linfocitos 100 %, la serología y cultivo del líquido cefalorraquídeo (LCR) para Brucella, Lúes y Borrellia fueron negativos). La resonancia magnética (RM) cerebral fue normal. Se suspendió el antidepresivo y se pautó tiapride.

Durante la segunda semana, el electroencefalograma (EEG) mostró signos de encefalopatía lenta difusa de grado moderado. La paciente no respondía a órdenes simples, estaba mutista, estuporosa, por lo que se suspendió el tiapride, dejándola con haloperidol intramuscular en caso de agitación. Debido a la evolución tórpida se la ingresó en UCI suspendiéndose el ácido valproico e iniciando levitiracetam. La paciente comenzó a presentar movimientos involuntarios y distonías. La ecocardiografía transtorácica fue normal. Se añadieron megadosis de corticoides y hemina (por sospecha de porfiria aguda intermitente). Debido a las crisis tónicas complejas más frecuentes se decide sedación e intubación endotraqueal. No se detectaron uroporfirinas, las coproporfirinas y el zinc estaban en límites normales (por lo que se suspendió la hemina). Se repitió PL, siendo la reacción en cadena de polimerasas para micoplasma y micobacterias normales.

Durante la cuarta semana, se retiró la sedación: respondía a órdenes sencillas, presentaba mioclonías faciales y movimientos bucolinguales, procediéndose a la extubación. El EEG siguió mostrando signos de encefalopatía difusa. Se descartó enfermedad por priones (negativo a proteína en LCR). La ecografía ginecológica mostró un ovario ligeramente aumentado de tamaño.

Durante la sexta semana, la ceruloplasmina, cobre sérico y ecografía abdominal fueron normales. La paciente estaba más consciente y reactiva. Se planteó la posibilidad de encefalitis con relación a teratoma no objetivado. Se repitió la PL buscando la presencia de anticuerpos paraneoplásicos (anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-CV2, antifisina, anti-Tr y anti-canales de calcio), que fueron negativos, excepto los anticuerpos anti-NMDA. Se llamó nuevamente a Psiquiatría por agitación psicomotriz

e ideas delirantes autorreferenciales, iniciándose ziprasidona 40 mg/día, llegando hasta 160 mg/día con mejoría progresiva, siendo el diagnóstico final el de encefalitis contra los receptores N-metil-D-aspartato (ECR-NMDA) y trastorno psicótico secundario a patología orgánica (ECR-NMDA).

## DISCUSIÓN

La ECR-NMDA es una enfermedad autoinmune, de incidencia desconocida, que afecta principalmente a las mujeres de entre 20 y 50 años (el 80% de las pacientes son mujeres). Inicialmente fue solo asociada con teratomas ováricos, pero también se ha encontrado en pacientes con teratomas mediastínicos y testiculares<sup>1-3</sup>. En un estudio acerca de ECR-NMDA, el análisis microscópico de los teratomas confirmó la presencia de tejido del sistema nervioso central (SNC) (25 pacientes tuvieron expresión de receptores NMDA)<sup>2</sup>.

El mecanismo autoinmune que subyace en esta condición podría proveer un modelo que explicaría los síntomas psiquiátricos, es decir, que los autoanticuerpos contra los receptores NMDA originados en el tejido nervioso ectópicamente expresado dentro del teratoma reaccionarían en forma cruzada contra los mismos receptores (NMDA) del SNC, ocasionando su destrucción o regulación hacia abajo (down regulation). En otras palabras, un estado de hipofunción de receptores NMDA probablemente explicaría la psicosis de estos pacientes<sup>2,4,5</sup>.

Los receptores NMDA tienen 2 subunidades: NR1 (que se une a glicina o D-serina) y NR2 (que se une al glutamato). En cuanto a la regulación del sistema del glutamato, su hiperfunción está asociada a excitotoxicidad y daño neuronal, mientras que su hipofunción lo está a psicosis<sup>5-8</sup>. Por tanto, los pacientes con ECR-NMDA, tendrían autoanticuerpos circulando en el LCR y dirigidos contra los heterómeros NR1/NR2 del SNC.

Alrededor del 70 % de pacientes presenta síntomas prodrómicos (fiebre, malestar, cefaleas, etc.). Luego suelen desarrollar sintomatología psiquiátrica (síntomas psicóticos, maniformes, cambios en la personalidad, etc.), seguida por clínica neurológica (convulsiones, disquinesias, catatonía, etc.) e inestabilidad autonómica<sup>1-5</sup>.

Respecto de las analíticas, el LCR usualmente revela una pleocitosis linfocítica, hiperproteinorraquia y bandas oligoclonales en el 60 % de casos, siendo la RM cerebral normal en el 50 % de casos. Existe una fuerte asociación con patología tumoral (60 % de pacientes tienen un tumor, usualmente un

teratoma ovárico), mejorando o remitiendo la sintomatología con la remoción del mismo<sup>1-5</sup>.

El estado de hipofunción de receptores NMDA puede ser revertido con la remoción de los anticuerpos. Por ello, el tratamiento incluye la remoción del tumor, inmunoglobulinas, corticosteroides, etc.<sup>2,3</sup> Con relación al pronóstico, el 75 % de pacientes se recuperan lentamente o tienen una leve secuela (amnesia del episodio), mientras que el resto queda severamente discapacitado o muere<sup>2,4</sup>.

La ECR-NMDA es una enfermedad compleja, con sintomatología múltiple, potenciales complicaciones y un amplio diagnóstico diferencial. Los pacientes frecuentemente son diagnosticados como trastornos psicóticos agudos, y cuando aparecen síntomas neurológicos o complicaciones son transferidos a otras especialidades. Su diagnóstico y tratamiento requiere un abordaje multidisciplinario y la colaboración entre las diferentes especialidades médicas. Es muchas veces el médico de Atención Primaria quien se encarga tanto de la derivación inicial (de modo que no haya demora en su evaluación y tratamiento) como del correspondiente seguimiento (tras el alta hospitalaria), siempre en colaboración estrecha con las otras especialidades (principalmente Neurología, Medicina Interna, Psiquiatría, Oncología, etc.).

No es infrecuente que el primer contacto de estos pacientes sea con el médico de familia, usualmente mostrando las primeras manifestaciones de la patología que, como hemos visto, en la mayoría de los casos es sutil e inespecífica. La presencia por primera vez de algún síntoma psicótico (sea o no en el contexto de una depresión y se acompañe o no de agitación psicomotriz) debe ser siempre motivo de una detallada anamnesis (historia pasada y presente, medicamentos, tóxicos, información colateral, etc.) y exploración (muchas enfermedades orgánicas comienzan o tienen a lo largo de su evolución síntomas psicóticos o psiquiátricos en general, siendo por ello muy importante el diagnóstico diferencial y el descarte de patología orgánica, seguido luego por la correspondiente evaluación psiquiátrica). Para ello una buena historia, sospecha diagnóstica y derivación rápida por parte del médico de familia son fundamentales.

Por todo ello es importante que el médico de familia informe y alerte a la familia, para que estén atentos a cambios en la sintomatología (agitación, desorientación, lenguaje o comportamiento incoherente, etc.), de modo que se tomen las medidas necesarias y no se demore el tratamiento.

El objetivo del artículo ha sido llamar la atención

acerca de una patología infrecuente, pero que se puede manifestar de diferentes formas (síntomas psiquiátricos, neurológicos, conductuales, etc.) y cuyo primer contacto puede darse en la Atención Primaria.

## 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 (1): 25-36.
2. 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 (12): 1091-8.
3. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol*. 2008; 7 (4): 327-40.
4. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. 2011; 10 (1): 63-74.
5. Nasky KM, Knittel D, Manos GH. Psychosis associated with anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies. *CNS Spectr*. 2008; 13 (8): 699-703.
6. Rujescu D, Bender A, Keck M, Hartmann AM, Ohl F, Raedler H et al. A pharmacological model for psychosis based on N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction: molecular, cellular, functional and behavioral abnormalities. *Biol Psychiatry*. 2006; 59 (8):721-9.
7. Waxman EA, Lynch DR. N-methyl-D-aspartate receptor subtypes: multiple roles in excitotoxicity and neurological disease. *Neuroscientist*. 2005; 11 (1): 37-49.
8. Day GS, High SM, Cot B, Tang-Way DF. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case report and literature review of an under-recognized condition. *J Gen Intern Med*. 2011; 26 (7): 811-6.