

## CASO CLÍNICO

# Encefalitis autoinmune; síndrome paraneoplásico por teratoma maduro ovárico

*Autoimmune encephalitis; a paraneoplastic syndrome of a mature ovarian teratoma.*

**Andrea Trejo**<sup>1</sup>  <https://orcid.org/0000-0002-8721-9165>, **Aldo Blanco**<sup>1</sup>,  <https://orcid.org/0000-0002-7324-3789>,  
**Rony López**<sup>3</sup>  <https://orcid.org/0000-0002-1023-9272>

<sup>1</sup>Universidad Nacional Autónoma de Honduras, Facultad de Ciencias Médicas; Tegucigalpa, Honduras.

<sup>2</sup>Hospital María, Especialidades Pediátricas, Servicio de Neurología Pediátrica; Tegucigalpa, Honduras.

<sup>3</sup>Hospital María, Especialidades Pediátricas, Servicio de Pediatría; Tegucigalpa, Honduras.

**RESUMEN. Antecedentes:** La encefalitis por anticuerpos contra el receptor de N-metil-D- aspartato (NMDAr), fue descrita por primera vez en 2005, y en 2007 Dalmau et al identificaron los anticuerpos contra el receptor NMDA. Se estima que anualmente hay 1.5 casos por cada millón de habitantes con mayor frecuencia en mujeres jóvenes entre 15 a 25 años, puede presentarse como un síndrome paraneoplásico asociado a teratoma ovárico en un 37%. **Descripción del caso clínico:** Femenina de 17 años con antecedente de teratoma de ovario izquierdo de recién diagnóstico, una semana posterior a la resección quirúrgica presenta: alucinaciones auditivas, ideación de persecución, insomnio, anhedonia, agitación psicomotriz, alteraciones del habla, discinesias orofaciales y alteraciones en la marcha, de un mes de evolución. El electroencefalograma (EEG) reportó hallazgos de disfunción cortico-subcortical severa según reporte por clínica privada sin acceso al estudio. La Resonancia Magnética (IRM) cerebral y citoquímica de líquido cefalorraquídeo (LCR) sin anomalías. Ante sospecha clínica se inició tratamiento inmunosupresor con corticosteroides intravenosos y manejo sintomático antipsicótico, para agitación y ansiedad; inicialmente con midazolam en infusión y luego con olanzapina, risperidona y clonazepam; obteniendo una evolución clínica satisfactoria. Finalmente, se confirmó el diagnóstico al obtener un resultado positivo para IgG contra la subunidad N1 de glutamato (GluN1) del NMDAr. **Conclusión:** La encefalitis anti NMDAr es una condición rara y subdiagnosticada, puede confundirse con una enfermedad psiquiátrica primaria. Ante un primer episodio psicótico se debe hacer un interrogatorio y evaluación extensa, con la finalidad de descartar causas secundarias, como los trastornos autoinmunes con repercusiones neurológicas.

**Palabras clave:** Encefalitis, Receptor de N-Metil-D-Aspartato, Teratoma.

## INTRODUCCIÓN

La encefalitis relacionada con anticuerpos contra el receptor de N-metil-D- aspartato (NMDAr) es una entidad clínica conocida desde el 2005,<sup>1,2</sup> hoy en día se considera una de las causas más comunes de encefalitis no viral. Se estima que anualmente hay un caso por cada 1.5 millones de habitantes.<sup>3</sup> Ocurre con mayor frecuencia en mujeres jóvenes entre 15 a 25 años.<sup>2-4</sup> Esta entidad puede ser de etiología idiopática y presentarse esporádicamente. Se han descrito dos mecanismos desencadenantes: autoanticuerpos producidos en presencia de tumores y eventos postvirales.<sup>4,5</sup>

Actualmente, la encefalitis autoinmune ha sido más estudiada, y consiste en la generación de anticuerpos que tienen su diana en un antígeno específico de membrana plasmática, concretamente IgG contra la subunidad N1 de glutamato (GluN1) del NMDAr, éstos al internalizar disminuyen la expresión de superficie del receptor, afectando principalmente el hipocampo y la corteza prefrontal.<sup>2,4,5</sup> Los NMDAr son ligandos dependientes de canales iónicos con funciones complejas importantes para la transmisión sináptica y plasticidad neuronal,<sup>6</sup> por tanto las manifestaciones clínicas son variadas y complejas.

El electroencefalograma (EEG) puede arrojar datos impresionantes.<sup>2,7</sup> La Imagen de Resonancia Magnética cerebral (IRM) presenta alteraciones en solo el 50% de los casos descritas en forma de lesiones desmielinizantes e inflamatorias inespecíficas.<sup>1,2,6,8</sup> El 60% de los casos presentan hallazgos ambiguos, como proteinorraquia en estudio de Líquido Cefalorraquídeo (LCR).<sup>2,6,8,9</sup> El diagnóstico definitivo es la detección de IgG contra subunidad GluN1 del NMDAr en el LCR o en sangre, sin embargo, el ensayo es más sensible en muestras de LCR.<sup>2,4,5,9</sup>

Recibido: 13-09-2022 Aceptado: 25-08-2023 Primera vez publicado en línea: 06-11-2023

Dirigir correspondencia a: Dr. Aldo Blanco

Correo electrónico: blanco\_aldo@hotmail.com

**DECLARACIÓN DE RELACIONES Y ACTIVIDADES FINANCIERAS Y NO FINANCIERAS:** Ninguna.

**DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS:** Ninguna.

**Forma de citar:** Trejo A, Blanco A, López R. Encefalitis autoinmune; síndrome paraneoplásico por teratoma maduro ovárico. Rev Méd Hondur.2023; 91 (2): xx-xx. DOI: <https://doi.org/10.5377/rmh.v91i2.16927>

© 2023 Autor(es). Artículo de acceso abierto bajo la licencia <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.es> 

En comparación a otras encefalitis autoinmunes, la encefalitis anti NMDAr tiene mejor pronóstico a largo plazo.<sup>1</sup> El tratamiento incluye la resección de tumor e inmunoterapia (esteroides, inmunoglobulina intravenosa, plasmaféresis).<sup>1,2,6,10</sup> Se estima una mortalidad del 10% de los casos durante los primeros 24 meses en adultos y en niños un menor porcentaje.<sup>11</sup>

## DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Femenina de 17 años, procedente del Distrito Central, previamente sana, que inició súbitamente: vómitos, dolor abdominal, masa en flanco izquierdo. En el ultrasonido abdominal se encontró masa quística en hueso pélvico con componente sólido heterogéneo, con algunas calcificaciones. Se dio manejo quirúrgico realizando laparotomía abdominal exploratoria y salpingooforectomía izquierda, con hallazgo de teratoma quístico diferenciado. El estudio histopatológico reportó la presencia de tejido neural maduro bien diferenciado, epitelio respiratorio, glándulas mucosecretoras, agregados linfáticos, plexos coroideos, tejido óseo, piel y anexos cutáneos, todos bien diferenciados. Se egresó sin complicaciones al segundo día postoperatorio con indicaciones para manejo del dolor y cita control en una semana.

Una semana después de la cirugía presentó alucinaciones auditivas, ideas de persecución, insomnio, anhedonia, agitación psicomotriz y habla incoherente, por lo cual es remitida a un hospital psiquiátrico de emergencia donde se le diagnosticó delirium hiperactivo, controlando el cuadro agudo con haloperidol y posterior manejo ambulatorio con risperidona. Una semana posterior a este cuadro inició con disminución progresiva de fuerza en miembros inferiores y alteración de la marcha, con aumento de la base de sustentación que posteriormente progresa hasta limitar por completo su deambulación y requerir ayuda para realizar su cuidado personal. Asimismo, presentó comportamiento agresivo y discinesias orolinguales.

Por tal razón, fue referida al Servicio de Neurología del Hospital María, Especialidades Pediátricas (HMEP) donde se recibió con agitación psicomotriz, agresividad, habla incoherente, disartria, bradilalia, discinesias orofaciales, temblor fino de acción, disminución de la fuerza en ambos miembros inferiores cuatro de cinco ( $\frac{4}{5}$ ), según escala de Daniels, reflejos de estiramiento muscular normales. No se encontraron otras alteraciones en pares craneales ni meningismo. Se ingresó a sala general para manejo médico.

El EEG reveló hallazgos de disfunción cortico-subcortical severa el cual se realizó en un establecimiento privado, la IRM normal y estudios de LCR sin hallazgos patológicos. Con estos datos y ante el antecedente de teratoma de ovario, se sospechó encefalitis anti NMDA y se envió al extranjero la muestra para IgG contra la subunidad GluN1 del NMDAr en LCR.

Se iniciaron pulsos de metilprednisolona a dosis de 30mg/kg/día durante 5 días; y como parte del manejo antipsicótico, para agitación y ansiedad, inicialmente se administró midazolam en infusión, ya que la paciente se encontraba agresiva. Posteriormente se continuó con manejo vía oral con olanzapina,

risperidona, y clonazepam. Se decidió optar por antipsicóticos de segunda generación por su menor riesgo de efectos adversos. Al séptimo día intrahospitalario, la paciente presentó mejoría de estado neurológico, con pensamiento y habla coherente y ordenada, cedieron las alucinaciones auditivas, pero continuó con bradilalia y alteración discreta de la marcha sin imposibilitar deambulación, por lo que fue egresada para manejo ambulatorio con prednisona, olanzapina y risperidona a dosis terapéuticas, micofenolato 500 mg dos veces al día (BID) así como disminución progresiva de esteroides. El diagnóstico se confirmó mediante IgG contra la subunidad GluN1 del receptor NMDA positivo. A dos meses de tratamiento, en control en la consulta externa sin secuelas neurológicas.

## DISCUSIÓN

Ante un primer episodio de psicosis, como lo presentó esta paciente, es importante una evaluación detallada de la historia clínica, examen físico y sus consiguientes estudios para confirmar el diagnóstico. Existen diversos diagnósticos diferenciales entre ellos los trastornos psiquiátricos primarios y las causas secundarias que pueden incluir: enfermedades infecciosas, del sistema nervioso central, trastornos autoinmunes, entre otros.<sup>12</sup> En este caso, llamó la atención el antecedente de teratoma ovárico, ya que se han descrito síndromes neurológicos paraneoplásicos que ocurren asociados a neoplasias sin importar su malignidad (carcinomas de células pequeñas, tumores germinales, cáncer ovárico, cáncer de mama, tumores neuroendocrinos, timomas y linfomas), que causan autoinmunidad cruzada con antígenos en el sistema nervioso central y periférico a cualquier nivel.<sup>4,6</sup> En el 25-40% de los casos de encefalitis anti NMDAr se ha encontrado asociación a una neoplasia, y en el 90% de estos casos se trata de un teratoma de ovario.<sup>13</sup> Especialmente en jóvenes de 15 a 25 años, el 37% de los casos se presenta en menores de 18 años,<sup>2-4</sup> concordando con el rango de edad de la paciente de este caso.

El 95% de los teratomas son maduros y benignos, la mayoría son unilaterales, y solamente el 10-15% son bilaterales.<sup>4,6</sup> Aunque solo 38% de los teratomas maduros contienen tejido nervioso, un estudio encontró su presencia en el 96% de los teratomas relacionados a encefalitis anti NMDAr; además se pueden encontrar infiltrados inflamatorios que frecuentemente están con contacto con el tejido nervioso.<sup>4,13</sup> Ambos hallazgos fueron reportados en el estudio histopatológico de la paciente de este caso.

Los pacientes que cursan con encefalitis autoinmunes pueden debutar con síntomas psiquiátricos agudos, convulsiones, alteraciones en la memoria, inestabilidad autonómica e hipoventilación central, asociados con teratoma ovárico.<sup>6</sup> Particularmente la encefalitis anti NMDAr entidad puede presentarse inicialmente una fase prodrómica en el 67% de los casos y se caracteriza por síntomas como: cefalea, fiebre, sintomatología inespecífica de infección de vías respiratorias altas o síntomas gastrointestinales como vómitos y diarrea;<sup>4,6</sup> esta fase generalmente antecede los síntomas psiquiátricos

hasta por dos semanas.<sup>14</sup> La paciente sí presentó episodios de vómitos y náuseas, sin embargo, esto pudo ser secundario a que estaba en un periodo postquirúrgico.

Posterior al pródromo, inician las conductas psiquiátricas que recuerdan a la esquizofrenia; sin embargo, la sintomatología positiva es más común que los síntomas negativos al inicio de la enfermedad. Entre los síntomas positivos se incluyen: alucinaciones auditivas y visuales, delirios de persecución, referencia, grandiosidad o religiosos, y pensamiento desorganizado. Entre los síntomas negativos se incluye: disfunción cognitiva, distracción, alergia, escasez de inflexiones verbales, anhedonia, y abulia.<sup>5</sup> Por este cuadro clínico, el 75% de los pacientes son atendidos inicialmente por médicos psiquiatras.<sup>2</sup> Esta fase psiquiátrica de la enfermedad puede durar semanas o meses.<sup>5</sup> En una revisión de casos en Pubmed y Embase publicados hasta el 2019, realizada por Sarkis et al; el 66% de 515 pacientes con encefalitis anti NMDAr presentó agitación psicomotriz, el 54% síntomas psicóticos como: comportamiento psicótico primario, alucinaciones e ideaciones principalmente de persecución. Y en el 30% se presentan trastornos del tipo afectivos.<sup>3</sup>

Asimismo, la paciente presentó catatonia, que es una manifestación esencial y se describe en aproximadamente un 35% de los casos en niños y en un 45% de los casos en adultos. Es un estado en el que se presenta alteración mental, motor y del comportamiento; caracterizado por mutismo, mirada fija, posturas e inmovilidad. Hay disminución del estado de conciencia, alternando entre acinesia y agitación, y además disminución de respuesta a estímulos.<sup>3</sup> Adicionalmente, se han descrito trastornos del sueño, especialmente insomnio severo,<sup>3,5</sup> en el caso de la paciente durante la fase inicial de la enfermedad solamente dormía 2 horas al día en promedio.

La aparición de síntomas como: alteración del estado de conciencia, convulsiones, afasia, discinesias orofaciales, otros desórdenes del movimiento y labilidad autonómica; sobre la posibilidad de una enfermedad neurológica subyacente.<sup>2,3,5</sup> El 75% de los adultos y el 95% de niños presentan alteraciones del movimiento, no se ha identificado un fenotipo específico,<sup>5</sup> las que más se han observado son las estereotipaciones, perseveración y discinesia orofacial,<sup>3</sup> tal y como la presentó la paciente.

Aunque las convulsiones son comunes, presentándose en el 18% como primer síntoma y en un 65% de los casos en cualquier punto de la enfermedad,<sup>7</sup> afortunadamente la paciente no presentó ninguna. Sin embargo, no son marcador de mal pronóstico o ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos.<sup>7</sup> En una serie de 75 casos realizada por de Brujin et al, en 2019, el 57% de los pacientes presentó 1 o más de los siguientes: convulsiones tónico-clónicas (79%), convulsiones focales (74%), sin alteración del estado de conciencia (55%), estatus epiléptico (35%) y estatus epiléptico refractario (21%); de estos pacientes el 91% de ellos sobrevivieron, un 14% presentó recaídas, y luego de 31 meses de seguimiento ninguno presentó convulsiones.<sup>15</sup> Si no hay acceso a un EEG se puede iniciar un antiepileptico.<sup>7</sup>

En la fase más grave de la enfermedad pueden presentarse disautonomías como taquicardia, bradicardia, hiperhidrosis, hipersalivación, variaciones de la presión arterial e hipoventila-

ción central. En los niños estas complicaciones se presentan con poca frecuencia.<sup>1</sup> Afortunadamente, no se presentaron estas complicaciones en este caso.

Al observar una combinación de manifestaciones psiquiátricas y neurológicas como en este caso, el EEG puede ser una herramienta útil para discriminar entre causa orgánica o una patología psiquiátrica. No se tuvo acceso al EEG de la paciente ya que fue realizado en clínica privada, sin embargo, se reportaron hallazgos de disfunción cortico-subcortical severa. En el 85-90% de los casos se observarán cambios electroencefalográficos, pero estos son inespecíficos como actividad lenta y desorganizada generalizada predominantemente en la región temporal y se hacen más evidentes a medida que se afecta el estado de conciencia del paciente.<sup>2,6-8</sup> El patrón característico llamado "delta brush extremo" (DBE) sólo se presenta en el 30% de los casos y se ha asociado a mal pronóstico y tiempo de hospitalización largo. Esta actividad consiste en una combinación continua de actividad delta simétrica y sincrónica generalizada con actividad rápida sobrepuesta.<sup>2,7</sup>

Adicionalmente, en este caso se decidió realizar una resonancia magnética cerebral, que aunque solo en el 50% de los casos se presentan anomalías,<sup>1,2,6</sup> se puede descartar otros diagnósticos como alguna masa (tumores cerebrales, abscesos, sarcoidosis, entre otros).<sup>12</sup> Los hallazgos asociados son: el incremento de intensidad de señal en T2-FLAIR en hipocampo, cerebelo, corteza cerebral, unilateral o bilateral de los lóbulos temporales mediales, regiones insulares, ganglios basales y tallo cerebral.<sup>1,2,6</sup> Cuando estas alteraciones aparecen suelen ser transitorias e inespecíficas y no guardan correlación con la duración de la enfermedad o el pronóstico.<sup>8</sup> Esto podría explicar la ausencia de anomalías en la resonancia magnética de la paciente en este caso.

Los estudios de líquido cefalorraquídeo de esta paciente no mostraron ningún hallazgo llamativo, sin embargo, era de esperarse, ya que en una revisión sistemática de Zheng et al, solamente el 58% de los pacientes presentaron anomalías inespecíficas en el LCR.<sup>16</sup> Las alteraciones que se pueden encontrar son: elevación de proteínas leve (menos de 100 mg/dL) o marcada, y pleocitosis linfocitaria (menos de 100 leucocitos/ $\mu$ L).<sup>2,6,8,9</sup> Otro hallazgo son las bandas oligoclonales que pueden revelar la existencia de anticuerpos que no están presentes en el LCR y pueden ser una pista de un proceso inmunomediado.<sup>11</sup>

El diagnóstico definitivo es la detección de IgG contra subunidad GluN1 del NMDAr en el LCR o en sangre, pero es más sensible en muestras de LCR.<sup>2,4,5,9</sup> La sospecha clínica debe guiar el diagnóstico ya que los anticuerpos pueden estar presentes en otras entidades como: las encefalitis infecciosas o encefalitis autoinmunes postinfecciosas, abuso de drogas (especialmente ketamina), y encefalitis de Hashimoto.<sup>11</sup> Además, es importante considerar la disponibilidad de las pruebas ya que son escasas en muchos centros hospitalarios,<sup>8</sup> tienen un costo elevado, y los resultados toman semanas.<sup>9</sup>

Se debe considerar que existen diversos métodos para la detección IgG contra subunidad GluN1 del NMDAr, entre ellos:

los ensayos basados en células (CBA, por sus siglas en inglés) que pueden ser vivas o fijas, y el análisis inmunohistoquímico indirecto (IHC, por sus siglas en inglés) o inmunofluorescencia indirecta. Al comparar los CBA con IHC, se encontró una mayor tasa de positividad de antígenos en IHC, sin embargo, el CBA tiene una mayor especificidad hacia los autoanticuerpos. Esto se debe a que en CBA se enfoca en la reacción específica antígeno-anticuerpo, mientras que el IHC se enfoca en anticuerpos contra proteínas de superficie celular.<sup>17</sup>

La ausencia de anticuerpos en el LCR no descarta la encefalitis anti NMDAr, esto se debe a que el cerebro puede ser un sitio de precipitación de inmunocomplejos de anticuerpos y así no detectarse. Si se sospecha de un resultado falso negativo por una historia clínica convincente, se puede repetir el ensayo 4 semanas posterior a la primera toma.<sup>3</sup> Este estudio también se correlaciona con el curso de la enfermedad y se mantiene elevado en aquellos que tienen una recaída o no muestran mejoría clínica primaria.<sup>9</sup> En el **Cuadro 1** se exponen los criterios diagnósticos para la encefalitis anti-NMDAr propuestos por Graus et al.<sup>5</sup>

El tratamiento de la encefalitis anti NMDAr incluye la resección de tumor e inmunoterapia (esteroides, inmunoglobulina intravenosa, plasmaféresis).<sup>1,2,6,10</sup> En este caso, la resección del teratoma de ovario ocurrió una semana antes de la presentación de los síntomas psiquiátricos. Sin embargo, en aquellas pacientes con sospecha clínica de encefalitis NMDAr y presencia de teratoma ovárico, se recomienda la exéresis quirúrgica por laparoscopia al detectarlo. Los pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico durante los primeros cuatro meses posteriores al inicio de los síntomas neurológicos tuvieron

mejor pronóstico.<sup>6</sup> En el caso de nuestra paciente se descartó elevación de marcadores tumorales.

El diagnóstico clínico es primordial para dar inicio al tratamiento inmunomodulador que se requiere en estos casos.<sup>8</sup> Se pueden dar dosis elevadas de corticosteroides, como metilprednisolona a dosis de 30 mg/kg al día, hasta 1 g diario por 3 a 5 días, seguido por o combinado con inmunoglobulina intravenosa a 2 g/kg dividido en 2 a 5 días.<sup>9</sup> En este caso, solamente se utilizó corticosteroides intravenosos y orales. La plasmaféresis se puede considerar si no se observa mejoría.<sup>9</sup> Los casos resistentes se pueden tratar con ciclofosfamida o rituximab.<sup>1,2,6,10</sup> El 10% de los casos pueden ser refractarios a tratamiento de primera y segunda línea, por lo cual se puede iniciar tocilizumab (antagonista de interleucina 6), combinado con metotrexato, o bortezumib (inhibidor de proteasoma). Sin embargo, la efectividad del bortezumib en estudios ha tenido resultados mixtos.<sup>1,5</sup>

Se recomiendan los antipsicóticos sedantes atípicos como la olanzapina, ya que ocasionan menos efectos adversos,<sup>1</sup> razón por la cual se utilizó en la paciente. Se puede considerar el uso de anestésicos como el Propofol y midazolam en casos de estatus epiléptico,<sup>1</sup> en este caso se utilizó midazolam ya que no se lograba controlar agitación psicomotriz y agresividad durante su hospitalización.

La encefalitis anti NMDAr tiene mejor pronóstico a largo plazo en comparación a otras encefalitis autoinmunes, especialmente en pacientes de menor edad.<sup>1</sup> El 75% de los pacientes logran una recuperación sustancial con el tratamiento adecuado y oportuno, por lo cual su detección temprana es fundamental,<sup>2,11</sup> y se estima una mortalidad del 10% de los casos durante los primeros 24 meses en adultos.<sup>11</sup> En el 12-15% de los casos tendrá una recaída, pero la literatura actual describe que generalmente las recaídas son menos severas que el episodio inicial y estas generalmente ocurren en los primeros 24 meses posterior al primer episodio, aunque se han reportado recaídas años después.<sup>4,18</sup> Aquellos pacientes a los que se les hizo resección tumoral recibieron inmunoterapia en etapas tempranas y aquellos que recibieron inmunoterapia secundaria presentan menores tasas de recaídas. Algunos pacientes pueden presentar déficits neuropsiquiátricos residuales, incluyendo: impulsividad, inatención, hiperactividad, deterioro de memoria a corto plazo y menor velocidad de procesamiento de información.<sup>11,14</sup> Wang et al, encontraron en un estudio retrospectivo realizado en China con 108 pacientes, donde se tomó toda la evolución del paciente desde su diagnóstico hasta la recuperación, el 45% de los pacientes tuvo déficits de memoria y habla, además de déficits psiquiátricos.<sup>19</sup> En aquellos casos que se considere un riesgo importante de recaída se puede dejar manejo a largo plazo con mofetil micofenolato o azatioprina.<sup>9</sup> Se recomienda considerar los métodos anticonceptivos reversibles de larga acción porque muchas pacientes persisten con trastornos cognitivos, con alteraciones en la memoria y trastornos del control de impulsos, por lo que hace un régimen estricto de anticoncepción oral difícil de conseguir.<sup>6</sup>

**Cuadro 1.** Criterios diagnósticos para encefalitis anti NMDAr según Graus et al.

#### Casos

##### Caso probable

- Inicio de al menos 4 de 6 grupos de síntomas de inicio súbito:
  - Alteración psiquiátrica o disfunción cognitiva
  - Alteraciones del habla
  - Convulsiones
  - Alteraciones de movimiento, discinesias, rigidez o posturas anormales
  - Disminución del estado de conciencia
  - Disautonomías o hipoventilación central
- Al menos uno de los siguientes resultados de laboratorio:
  - EEG anormal
  - Presencia de pleocitosis o bandas oligoclonales en LCR
- Presencia de síntomas de 3 de los grupos de síntomas e identificación de teratoma.
- Exclusión de historia reciente de encefalitis por herpes simple o encefalitis B japonesa, que pueden resultar en síntomas neurológicos inmunomediados recidivantes

##### Caso definitivo

- Uno o más síntomas de los grupos de síntomas descritos y anticuerpos IgG GluN1 en LCR positivo
- Exclusión de historia reciente de encefalitis por herpes simple o encefalitis B japonesa, que pueden resultar en síntomas neurológicos inmunomediados recidivantes.

EEG, electroencefalograma. LCR, líquido cefalorraquídeo. IgG GluN1, Inmunoglobulina G de la subunidad N1 de glutamato.

El NEOS Score o anti-NMDAr encephalitis One-Year Functional Status score, es un modelo de 5 factores predictores de mal pronóstico en un año para este trastorno (**Cuadro 2**). El score se puede calcular al inicio de la enfermedad, entre las primeras 4 semanas desde el inicio del tratamiento y puede ser calculado a pie de cama.<sup>20</sup> Para este caso, se espera un buen pronóstico en un año, ya que no se identificó ninguno de los factores del NEOS Score.

**Cuadro 2. Score del estado funcional para sobrevida en 1 año luego de encefalitis antiNMDAr (Score de NEOS).**

Score
<b>Factores predictores de mal pronóstico en un año:</b>
1. Admisión a unidad de cuidados intensivos
2. Inicio de tratamiento con un retraso de más de cuatro semanas.
3. Ausencia de mejoría luego de cuatro semanas de inicio de tratamiento.
4. RMI cerebral anormal.
5. Cuento de leucocitos en LCR mayor de 20 células/ $\mu$ L
<b>Puntaje:</b>
A cada ítem se le suma 1 punto.
<b>Interpretación:</b>
0-1 puntos: 3% de riesgo de mal pronóstico al año
4-5 puntos: 69% de riesgo de mal pronóstico.
NEOS, Score de estado funcional tras un año de encefalitis anti-NMDA por sus siglas en inglés (anti-NMDAr encephalitis One-Year Functional Status score). RMI, resonancia magnética. LCR, líquido cefalorraquídeo.

En este caso la paciente fue tratada inicialmente como una enfermedad psiquiátrica primaria. Aunque su evolución fue favorable, es importante realizar un diagnóstico clínico identificando focos rojos que nos indican que podría tratarse de una enfermedad neurológica. El diagnóstico debe basarse en la clínica, ya que en nuestro país las pruebas confirmatorias no son de acceso para toda la población y tienen un costo elevado.

## CONTRIBUCIONES

Todos los autores contribuyeron en el acercamiento, interrogatorio, examen físico de la paciente y análisis de los exámenes laboratoriales y de imagen para el desarrollo del caso. Asimismo, estuvieron involucrados en la redacción, aprobación final del manuscrito y están de acuerdo en ser considerados responsables de todos los aspectos del trabajo.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la paciente y familiar por aceptar su participación en la realización de este caso clínico, y al personal de Hospital María, Especialidades Pediátricas por su apoyo en la gestión de pruebas inmunológicas y revisión de este manuscrito.

## DETALLES DE LOS AUTORES

Andrea Trejo, Médica general; atrejowc@gmail.com  
 Aldo Blanco, Especialista en Pediatría; Sub especialista en Neurología Pediátrica; blanco\_aldo@hotmail.com  
 Rony López, Especialista en Pediatría; rony.lopez@gmail.com

## REFERENCIAS

- Huang Q, Xie Y, Hu Z, Tang X. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A review of pathogenic mechanisms, treatment, prognosis. *Brain Res* [Internet]. 2020 [citado 23 mayo 2022];1727(146549):146549. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2019.146549>
- Restrepo Martínez M, Paola Bautista G, Espínola-Nadurille M, Bayliss L. Banderas rojas para sospechar encefalitis anti-NMDAr en un primer episodio psicótico: reporte de dos casos. *Rev Colomb Psiquiatr (Engl)* [Internet]. 2019; [citado 23 mayo 2022]48(2):127–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2017.10.002>
- Subeh GK, Lajber M, Patel T, Mostafa JA. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A detailed review of the different psychiatric presentations and red flags to look for in suspected cases. *Cureus* [Internet]. 2021[citado 23 mayo 2022]; 13(5):e15188. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.15188>
- Wu C-Y, Wu J-D, Chen C-C. The association of ovarian teratoma and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: An updated integrative review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 [citado 23 mayo 2022];22(20):10911. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms222010911>
- Dalmou J, Armangué T, Planagumà J, Radosevic M, Mannara F, Leyboldt F, et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol* [Internet]. 2019 [citado 12 octubre 2022];18(11):1045–57. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30244-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30244-3)
- Jimenez-Ruiz A, Cárdenas-Sáenz O, Ruiz-Sandoval JL. Encefalitis autoinmunitaria secundaria a teratoma ovárico: un nuevo síndrome neuropsiquiátrico. *Ginecol Obstet Mex* 2017[citado 12 octubre 2022];85(7):472–279. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobs/mex/gom-2017/gom177i.pdf>.
- Gillinder L, Warren N, Hartel G, Dionisio S, O'Gorman C. EEG findings in NMDA encephalitis - A systematic review. *Seizure* [Internet]. 2019[citado 12 octubre 2022]; 65:20-4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2018.12.015>
- Gómez Castro JF, Salazar O, Conde Z. Índice de sospecha: manifestaciones psiquiátricas de la encefalitis por anticuerpos anti-NMDAr en pacientes Pediátricos. *Rev Colomb Psiquiatr* [Internet]. 2017[citado 12 octubre 2022];46(4):252–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2016.10.002>
- Barbagallo M, Vitaliti G, Pavone P, Romano C, Lubrano R, Falsaperla R. Pediatric autoimmune encephalitis. *J Pediatr Neurosci* [Internet]. 2017 [citado 12 octubre 2022];12(2):130–4. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.4103/jpn.JPN\\_185\\_16](http://dx.doi.org/10.4103/jpn.JPN_185_16)
- Wang H. Efficacies of treatments for anti-NMDA receptor encephalitis. *Front Biosci* [Internet]. 2016 [citado 12 octubre 2022];21(3):651–63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2741/4412>
- Ryan N. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor-mediated encephalitis: Recent advances in diagnosis and treatment in children. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* [Internet]. 2016 [citado 12 octubre 2022];46(2):58–61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cppeds.2015.11.005>
- Skikic M, Arriola JA. First Episode Psychosis Medical Workup. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* [Internet]. 2020 [citado 12 octubre 2022];29(1):15–28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chc.2019.08.010>
- Chefdeville A, Treilleux I, Mayeur M-E, Couillault C, Picard G, Bost C, et al. Immunopathological characterization of ovarian teratomas associated with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Acta Neuropathol Commun* [Internet]. 2019 [citado 12 octubre 2022];38(7):38. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s40478-019-0693-7>

14. Forero E, Castro Vargas H. Encefalitis por anticuerpos contra el receptor de NMDA. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Med* [Internet]. 2020 [citado 12 octubre 2022];27(2):113–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18359/rmed.4846>
15. de Bruijn MAAM, van Sonderen A, van Coevorden-Hameete MH, Bastiaansen AEM, Schreurs MWJ, Rouhl RPW, et al. Evaluation of seizure treatment in anti-LGI1, anti-NMDAR, and anti-GABABR encephalitis. *Neurology*. [Internet]. 2019 [citado 19 mayo 2023];92(19): e2185-e2196. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000007475>
16. Wang W, Zhang L, Chi XS, He L, Zhou D, Li JM. Psychiatric Symptoms of Patients with Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Front Neurol*. [Internet]. 2020 [citado 11 junio 2022]; 10:1330. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2019.01330>
17. Li J, Wang Q, Wang H. Autoantibodies detection in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Transl Med*. 2023;11(7):284. doi: 10.21037/atm-20-2279.
18. Broadley J, Seneviratne U, Beech P, Buzzard K, Butzkueven H, O'Brien T, et al. Prognosticating autoimmune encephalitis: A systematic review. *J Autoimmun* [Internet]. 2019 [citado 12 mayo 2022]; 96:24–34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2018.10.014>
19. Zhang L, Wu M-Q, Hao Z-L, Chiang SMV, Shuang K, Lin M-T, et al. Clinical characteristics, treatments, and outcomes of patients with anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: A systematic review of reported cases. *Epilepsy Behav*. 2017 [citado 19 mayo 2023]; 68:57–65. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.12.019>
20. Balu R, McCracken L, Lancaster E, Graus F, Dalmau J, Titulaer MJ. A score that predicts 1-year functional status in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* [Internet]. 2019 [citado 19 mayo 2023];92(3):e244–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000006783>

**ABSTRACT. Background:** The anti-N-methyl-D-aspartate (NMDAR) encephalitis was first described in 2005 and in 2007 the antibodies against the NMDA were identified by Dalmau et al. It is estimated that it affects 1.5 per million individuals every year, but it is more frequent in young women ranging from 15 to 25 years, and 37% of them can manifest as a paraneoplastic syndrome in association with an ovarian teratoma. **Case description:** A 17-year-old female with personal history of left ovarian teratoma, one week after its surgical removal presents: auditory hallucinations, persecutory delusions, insomnia, anhedonia, agitation, speech impairment, orofacial dyskinesia, and gait alterations during one month. An electroencephalogram (EEG) reported severe cortical-subcortical. The cerebral Magnetic Resonance Imaging (MRI) and the Cerebrospinal Fluid (CSF) analysis, reported no findings. Given the clinical suspicion, immunosuppressive treatment with intravenous corticosteroids was initiated, along with symptomatic management antipsychotic, for agitation and anxiety; initially with midazolam infusion and then with olanzapine, risperidone, and clonazepam; obtaining satisfactory clinical improvement. Finally, the diagnosis was confirmed by a positive IgG against the N1 glutamate subunit (Glu N1) of the NMDAR. **Conclusion:** The anti NMDAR encephalitis is a rare and underdiagnosed condition, which can be mistaken as a primary psychiatric disease. Given a first psychotic episode, an extensive interrogatory and evaluation must be done to exclude secondary causes, such as, autoimmune disorders with neurologic repercussions.

**Keywords:** Encephalitis, N-Methyl-D-Aspartate Receptor, mature teratoma.