

## Encefalitis límbica y síndrome neuroléptico maligno secundario a teratoma ovárico maduro con componente inmaduro. Comunicación de un caso fatal y revisión de la bibliografía

María del Rocío Estrada Hernández,\* Issel Alejandra Torres Mejía,\*\* María Magdalena Reyes Castro,\* Dante Jesús Rivera Zetina\*\*\*

### RESUMEN

Mujer de 28 años que siete días antes de su ingreso padeció alteraciones conductuales, crisis convulsivas, alucinaciones visuales, inversión del ciclo sueño-vigilia y pérdida de peso de 10 kg en 10 días. La TAC evidenció: tumor en ovario derecho. Se le realizaron marcadores tumorales en sangre: autoanticuerpos antineurona: anticuerpos (NMDA-R) positivos. Su estancia intrahospitalaria se distinguió por: crisis convulsivas, agitación psicomotriz y fiebre persistente de 40 a 42°C con ausencia de leucocitosis. El servicio de Oncocirugía sugirió escisión quirúrgica del tumor ovárico; sin embargo, no fue posible por las condiciones de la paciente. Evolucionó al deterioro con: anuria, rabdomiólisis grave y sin reflejos de tallo (mutismo acinético y pupilas mióticas). Falleció 14 días después de su ingreso, con diagnósticos clínicos de encefalitis límbica y síndrome neuroléptico maligno secundario a teratoma ovárico. La autopsia mostró lesión ovárica derecha heterogénea de 13 X 12 X 5.5 cm; por histología se confirmó teratoma con elementos maduros e inmaduros. En términos macroscópicos, el encéfalo mostró edema, y el examen microscópico del hipocampo y del núcleo amigdalino mostró: pérdida neuronal, gliosis, activación de células de la microglía (células en bastón) y manguitos linfocitarios perivasculares. La encefalitis límbica (EL) puede afectar cualquier parte del sistema nervioso central, periférico o unión neuromuscular. Se trata de un síndrome paraneoplásico asociado con numerosos tumores. Su patogenia es autoinmunológica porque se forman anticuerpos contra antígenos: intracelulares y de membrana neuronal, incluidos los canales de potasio y los recientemente identificados "antígenos del neuropilo del hipocampo". La encefalitis que se asocia con anticuerpos contra estos receptores afecta predominantemente a mujeres jóvenes que suelen tener quistes de ovario de apariencia benigna (teratomas maduros o inmaduros). A pesar de la gravedad del proceso, la recuperación es muy frecuente después de la extirpación del tumor y de inmunoterapia. El síndrome neuroléptico maligno, una reacción idiosincrásica a los fármacos antipsicóticos neurolépticos, se distingue por temperatura superior a los 42°C, alteración del estado mental, disfunción autonómica y rigidez muscular.

**Palabras clave:** encefalitis límbica, síndrome neuroléptico maligno, teratoma ovárico.

### ABSTRACT

This paper reports the case of a 28-year-old woman who seven days before admission showed behavioral changes, seizures, visual hallucinations, sleep wake cycle reversals and weight loss of 10 kg in 10 days. Tomography scans showed: right ovarian tumor. Tumor markers were performed in blood: anti-neuron Auto: Antibodies (NMDA-R) positive. Her hospital stay was characterized by: seizures, psychomotor agitation and persistent fever of 40 to 42°C in the absence of leukocytosis. Surgery service suggested surgical excision of ovarian tumor, but it was not possible for the patient's condition. With impaired function: anuria, severe rhabdomyolysis, without stem reflexes (akinetic mutism and miotic pupils). Patient died 14 days after admission with the clinical diagnosis of limbic encephalitis and neuroleptic malignant syndrome secondary to ovarian teratoma. The autopsy showed 13 X 12 X 5.5 cm right ovarian lesion, heterogeneous histology confirmed mature teratoma with immature elements. Macroscopically patient had brain edema and microscopic examination of the hippocampus and amygdala showed: neuronal loss, gliosis, activation of microglial cells (rod cells) and perivascular lymphocytic cuffs. Limbic encephalitis (EL) can affect any part of the central or peripheral nervous system, or neuromuscular junction. This is a paraneoplastic syndrome associated with many tumors. Its pathogenesis is autoimmune, antibodies against antigens are formed: intracellular neuronal membrane, including potassium channels and the newly identified "hippocampal neuropil antigens". Encephalitis associated with antibodies against these receptors predominantly affects young women who have benign-appearing ovarian cysts (mature or immature teratomas). Despite the severity of disease, recovery is very common after tumor removal and immunotherapy. On the other hand, neuroleptic malignant syndrome is an idiosyncratic reaction to neuroleptic antipsychotic drugs, is characterized by temperatures above 42°C, altered mental status, autonomic dysfunction and muscle rigidity.

**Key words:** limbic encephalitis, neuroleptic malignant syndrome, ovarian teratoma.

Mujer de 28 años sin antecedentes de importancia. Su padecimiento inició un mes antes de su muerte al experimentar pérdida súbita del estado de alerta, lenguaje con alteraciones en la estructura y en la sintaxis de las frases, confusión en la expresión de ideas, apraxias, crisis convulsivas parciales con desviación de la comisura labial hacia la izquierda, rigidez generalizada, cianosis peribucal con signos de desfrontalización y alucinaciones visuales, inversión del ciclo sueño-vigilia y pérdida de peso de 10 kg en 10 días. A su ingreso a Medicina Interna manifestaba Glasgow de 6, crisis parciales complejas, indiferencia al medio y mutismo acinético con periodos de psicosis aguda (desfrontalización); el electroencefalograma reveló moderada disfunción focal frontotemporal izquierda, por lo que se estableció diagnóstico de encefalitis límbica. En la fosa iliaca derecha del abdomen se le palpó una lesión de 30 X 15 cm, y por TC abdominal se evidenció tumor ovárico. Una vez valorada por Oncología –que consideró encefalitis límbica secundaria a síndrome paraneoplásico por probable teratoma ovárico– se sugirió escisión quirúrgica del tumor; sin embargo, ésta no fue posible por las condiciones de la paciente. Su evolución se distinguió por: Glasgow de 11, rigidez de nuca y miembros superiores, con signo de la rueda dentada, agitación psicomotriz y fiebre variable entre 40 y 42°C y persistente en ausencia de leucocitosis, insuficiencia respiratoria y ausencia de reflejos del tallo cerebral, anuria, hipotensión sostenida y rabdomiólisis, que motivó la sospecha clínica de síndrome neuroléptico

maligno. Sus estudios de laboratorio y de imagen fueron los siguientes: marcadores tumorales en sangre: autoanticuerpos antineurona: anticuerpos (NMDA-R) positivos, CK: 11,837, mioglobina: 2,863.

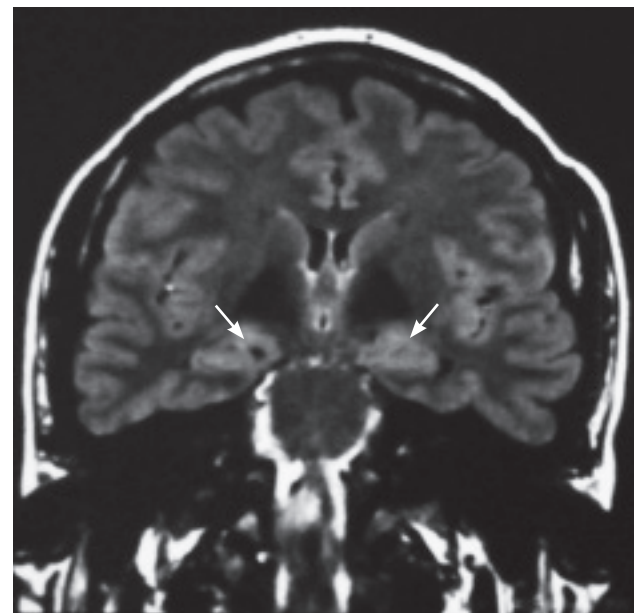
La resonancia magnética de cerebro mostró borramiento de ambos hipocampos (Figura 1). Falleció 14 días después de su ingreso.

### Características macroscópicas e histológicas del cerebro

La superficie dorsal del cerebro mostraba ensanchamiento en las circunvoluciones, poca prominencia en los surcos y congestión en las venas dorsales aracnoideas (Figura 2).

En el corte coronal que pasa a nivel de los tálamos los límites de ambos hipocampos eran poco nítidos (Figura 3).

Se muestrearon ambos hipocampos y los núcleos amigdalinos y se encontró: activación de las células de la microglía (células en bastoncito) y pérdida neuronal acentuada con proliferación astrocítica (Figura 4). La gliosis se hizo más evidente con la proteína ácida fibrilar glial (PAFG), que fue intensamente positiva en las prolongaciones citoplásmicas de los astrocitos (Figura 5). El neurópilo manifestó manguitos perivasculares en vasos de mediano calibre (Figura 6). En el detalle histológico alrededor del vaso se encontraron linfocitos (Figura 7).



**Figura 1.** El estudio de imagen muestra borramiento difuso en ambos hipocampos.

\* Médica adscrita al servicio de Anatomía Patológica.

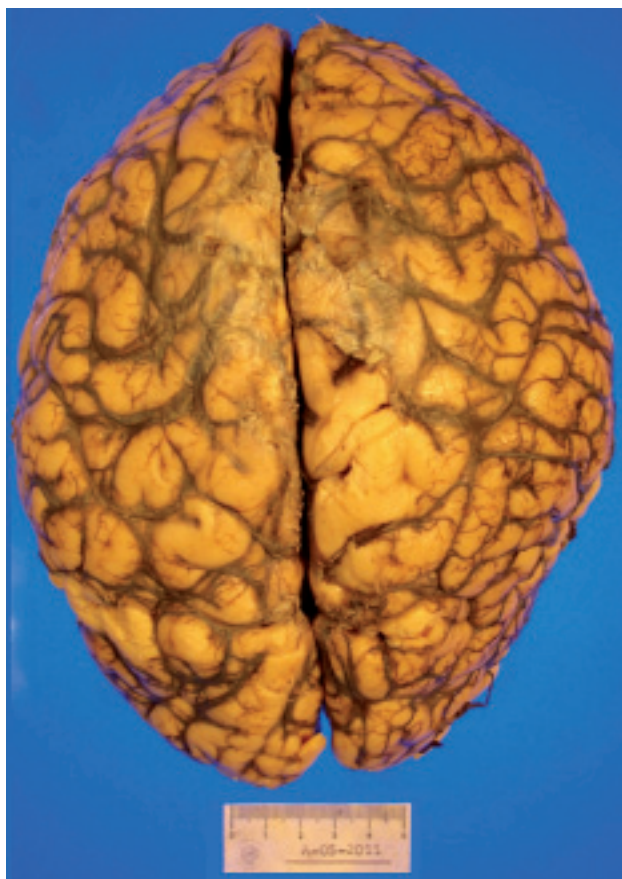
\*\* Médica residente de segundo año de Anatomía Patológica. Hospital General Dr. Manuel Gea González, México, DF.

\*\*\* Jefe del servicio de Medicina Interna, Centro Médico ISSEMYM, Ecatepec, Estado de México.

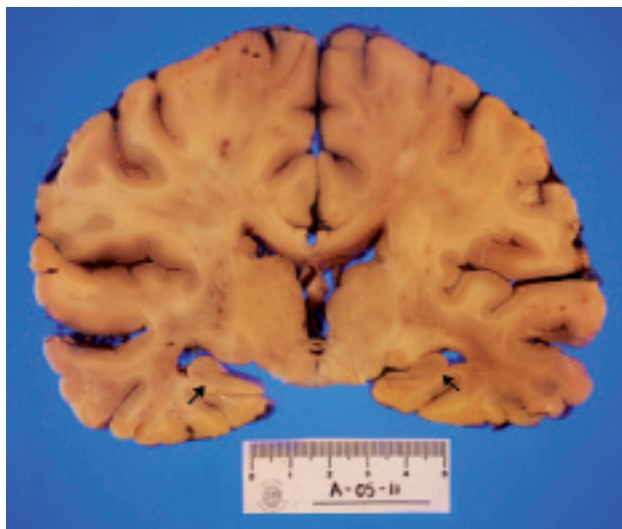
Correspondencia: Dra. María del Rocío Estrada Hernández. Servicio de Anatomía Patológica, Hospital General Dr. Manuel Gea González. Calzada de Tlalpan 4800, colonia Sección XVI, CP 14080, México, DF.

Recibido: agosto, 2011. Aceptado: septiembre, 2011.

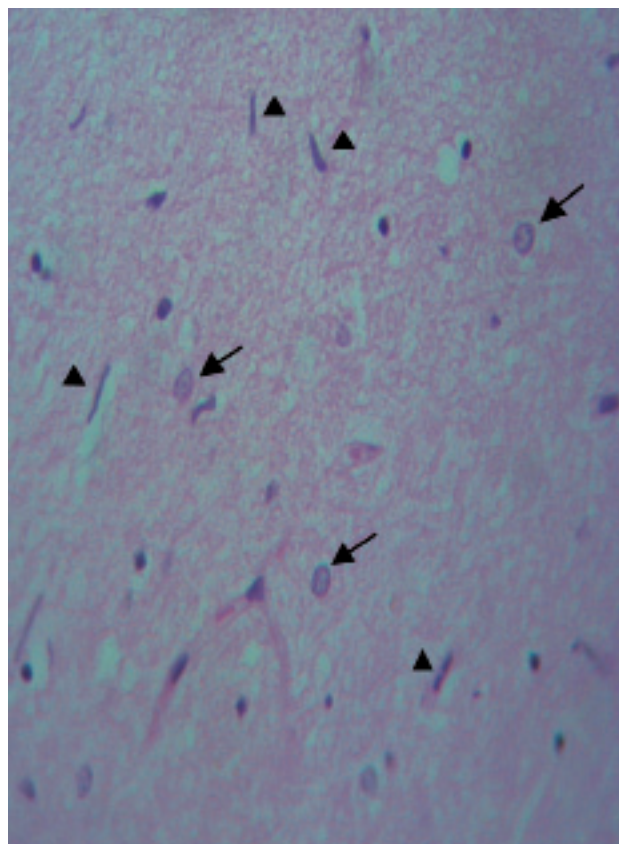
Este artículo debe citarse como: Estrada-Hernández MR, Torres-Mejía IA, Reyes-Castro MM, Rivera-Zetina DJ. Encefalitis límbica y síndrome neuroléptico maligno secundario a teratoma ovárico maduro con componente inmaduro. Comunicación de un caso fatal y revisión de la bibliografía. *Patología Rev Latinoam* 2011;49(4): 276-282.



**Figura 2.** En términos macroscópicos, el cerebro evidencia sobre su superficie dorsal edema con ensanchamiento de las circunvoluciones y con surcos poco prominentes. Las figuras de este artículo aparecen a color en el anexo 6 de este número.



**Figura 3.** En el corte coronal se evidencia a nivel de los tálamos el borramiento de ambos hipocampos.



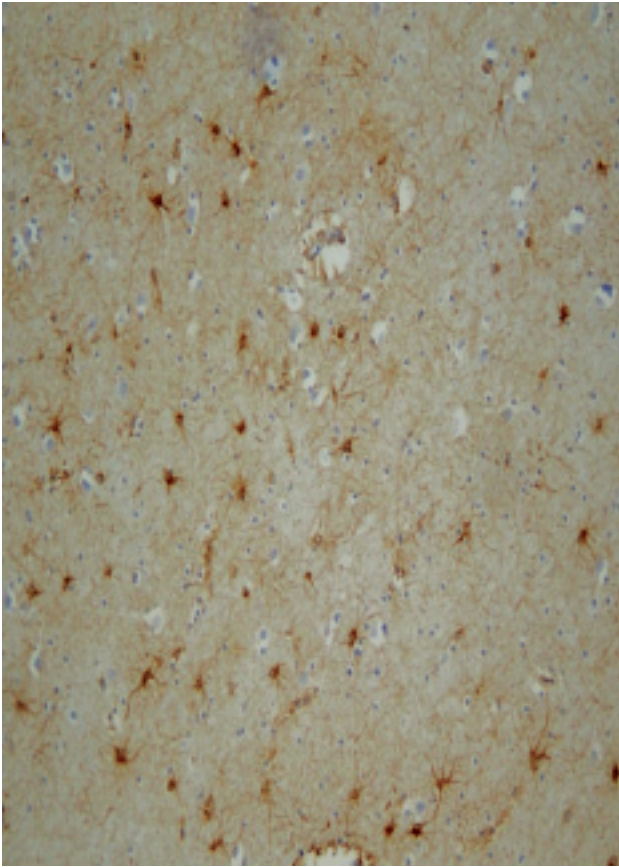
**Figura 4.** Los cortes histológicos representativos del núcleo amigdalino y el hipocampo mostraron lo siguiente: despoblación neuronal, proliferación de astrocitos (flechas) y células de la microglía (células en bastón [puntas de flecha]).

#### Descripción macroscópica e histológica del ovario

El ovario derecho estaba aumentado de tamaño, ya que medía 13 X 12 X 5.5 cm; la serosa era blanca perlada y tenía trama vascular aparente de consistencia sólida y quística (Figura 8). Al corte una lesión formada por múltiples quistes de diferente tamaño, separados entre sí por septos de tejido fibroconectivo, sustituía al ovario; había áreas de aspecto cartilaginoso y hemorrágico (Figura 9).

En términos microscópicos, el tumor mostraba nidos de cartílago, tejido adiposo y luces glandulares revestidas por epitelio respiratorio; hacia la periferia había finos haces de músculo estriado. Todos son componentes bien diferenciados (componente maduro) [Figura 10]. En otras áreas se identificaban células redondas pequeñas y basófilas que formaban pequeños túbulos y plexos coroides primitivos, los cuales constituían los componentes inmaduros de la neoplasia (Figura 11).

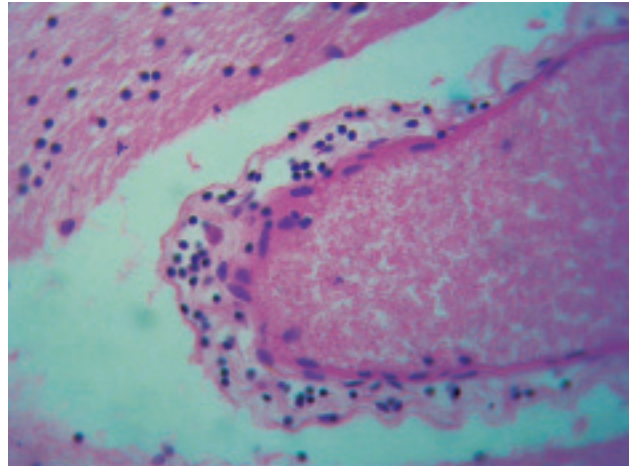




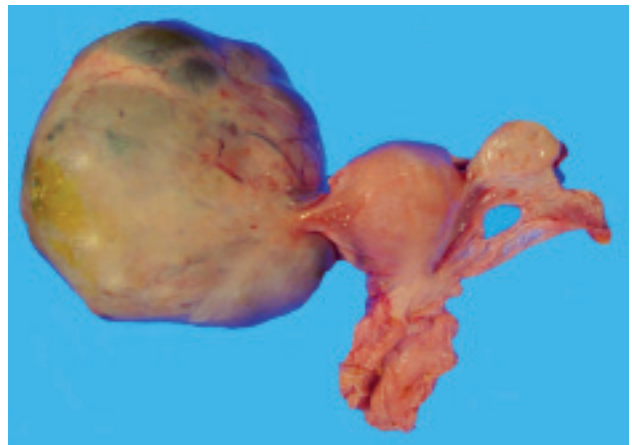
**Figura 5.** La proteína ácida fibrilar glial evidencia la proliferación astrocítica (gliosis).



**Figura 6.** En el neuropilo se identifican vasos de mediano calibre con infiltrado inflamatorio perivascular.



**Figura 7.** El detalle histológico muestra infiltrado linfocitario perivascular (vasculitis).

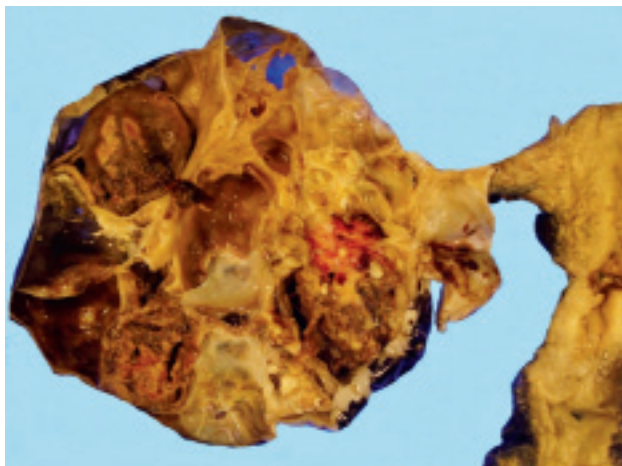


**Figura 8.** El ovario está aumentado de tamaño; la serosa es blanca perlada, lisa y brillante, con trama vascular aparente y con áreas blandas y otras con consistencia aumentada.

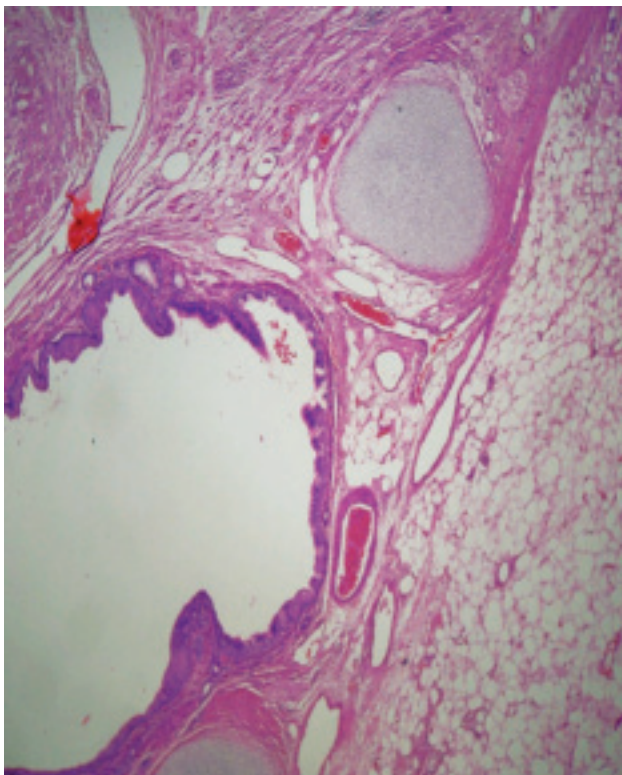
## REVISIÓN

El término de *encefalitis límbica* fue dado a conocer en 1968 y casi siempre fue asociado con carcinoma, por lo que se le denominó “encefalitis límbica paraneoplásica” (ELP).<sup>1</sup> Previamente Russel, en 1961, ya había sugerido el papel inmunológico en su patogenia.<sup>2</sup>

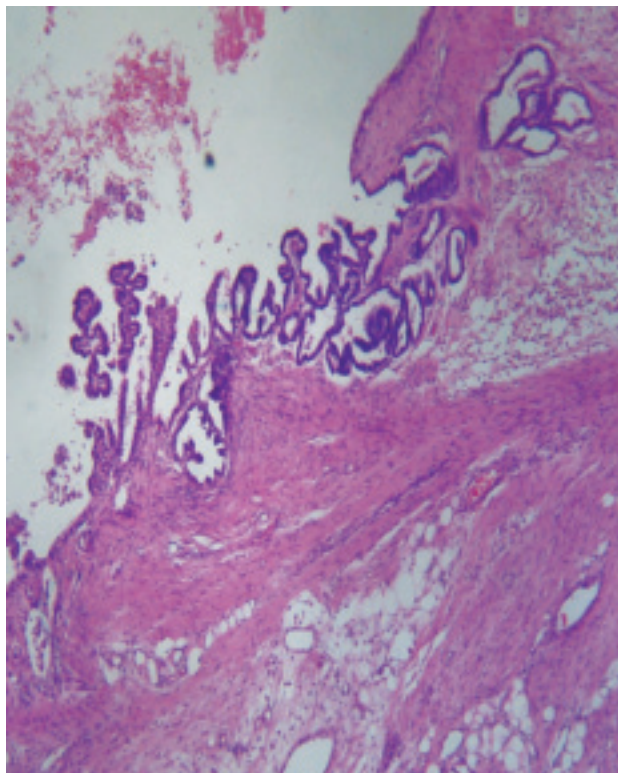
Los síndromes paraneoplásicos se asocian frecuentemente con la creación de autoanticuerpos dirigidos contra los antígenos de la neoplasia, los cuales son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica,<sup>3,4</sup> por lo



**Figura 9.** Al corte se identifican numerosos quistes separados entre sí por tabiques fibrosos y áreas sólidas de aspecto cartilaginoso y hemorrágico.



**Figura 10.** El tumor muestra nidos de cartílago, tejido adiposo y luces glandulares revestidas por epitelio respiratorio; periféricamente hay finos haces de músculo estriado. Todos son componentes bien diferenciados.



**Figura 11.** Células redondas pequeñas y basófilas que forman pequeños túbulos y plexos coroides primitivos, los que constituyen los componentes inmaduros de la neoplasia.

que pueden afectar cualquier parte del sistema nervioso central o periférico, o cualquier unión neuromuscular; la encefalitis límbica afecta al sistema nervioso central.<sup>5</sup> Estos anticuerpos están dirigidos contra dos categorías de antígenos: *a*) antígenos intracelulares o paraneoplásicos clásicos (Hu y Ma2, entre otros) que están mediados por respuestas citotóxicas (linfocitos T), y *b*) antígenos de membrana neuronal, incluidos los canales de potasio y los recientemente identificados “antígenos del neurópilo del hipocampo”. Entre los antígenos recientemente identificados, los heterómeros NR1/NR2B de los receptores de glutamato (NMDA) son especialmente importantes debido a su función decisiva en los mecanismos de plasticidad sináptica y memoria. La encefalitis que se asocia con anticuerpos contra estos receptores afecta predominantemente a mujeres jóvenes que suelen tener quistes de ovario de apariencia benigna (teratomas maduros o inmaduros).



A pesar de la gravedad del proceso, la recuperación es muy frecuente después de la extirpación del tumor y de la inmunoterapia. Es importante identificar los diferentes tipos de antígenos porque 40% de los pacientes con encefalitis límbica clásica o atípica experimenta respuestas inmunológicas relevantes; a diferencia de los antígenos paraneoplásicos previamente conocidos, cuya localización es intracelular y se asocian con síndromes que responden poco al tratamiento, los antígenos del neurópilo del hipocampo recientemente identificados se localizan en la membrana celular neuronal y sus síndromes asociados, aunque graves, responden al tratamiento.<sup>6</sup>

En la bibliografía mundial y nacional la frecuencia de los síndromes paraneoplásicos con síntomas neurológicos es menor de 0.5/100,000 por año y los síndromes afectan aproximadamente a 0.01% de los pacientes con cáncer.

Los estudios más útiles para diagnosticar los síndromes paraneoplásicos neurológicos son los de imagen, el examen de líquido cefalorraquídeo y las pruebas serológicas.

La encefalitis límbica paraneoplásica es una enfermedad poco frecuente y difícil de diagnosticar porque puede confundirse fácilmente con trastornos psiquiátricos. El diagnóstico y tratamiento tempranos son de suma importancia para evitar un daño neuronal irreversible.<sup>7</sup>

Los síntomas clásicos de la encefalitis límbica son: pérdida de la memoria a corto plazo, convulsiones, confusión, irritabilidad, depresión, trastornos del sueño y alteraciones neuropsiquiátricas.<sup>5</sup> La encefalitis límbica paraneoplásica se asocia con numerosos tumores; los más frecuentes son: carcinoma bronquial (50-59%), tumores testiculares (6-20%), cáncer de mama (3-8%), teratoma ovárico (3-4%) y timoma (2-5%).<sup>6</sup> Las características inmaduras pueden producirse en 50 a 60% de los teratomas ováricos asociados con encefalitis límbica paraneoplásica. La mayor parte de los teratomas son maduros y sólo 3% muestra componente inmaduro.<sup>8</sup>

En Japón se describieron los primeros casos de encefalitis aguda (actualmente llamada "encefalitis límbica"), que es muy similar a la encefalitis por herpes simple pero sin evidencia del virus del herpes simple; en ambos casos las lesiones se limitan exclusivamente al hipocampo y a la amígdala. En términos macroscópicos, sólo se evidencia discreto edema sin datos de leptomeningitis, así como necrosis hemorrágica sin evidencia de virus. Los detalles histológicos del hipocampo y del núcleo amigdalino mostraron: pérdida neuronal, neuronofagia, astrocito-

sis, activación de células de la microglía y manguitos perivasculares linfocíticos. Las áreas de alta intensidad anormal vistas en las imágenes de resonancia magnética correspondían bien a regiones con gliosis.

De acuerdo con las características clínicas macroscópicas e histológicas, es obligado hacer el diagnóstico diferencial entre una meningoencefalitis aguda y una encefalitis viral, sobre todo, herpética.

El síndrome neuroléptico maligno es una reacción idiosincrásica a los fármacos antipsicóticos neurolépticos. Se distingue por temperatura superior a los 42°C, alteración del estado mental, disfunción autonómica y rigidez muscular.<sup>8</sup>

## CONCLUSIÓN

Se expone el caso desafortunado de una mujer joven que inició con un cuadro clásico de alteraciones neuropsiquiátricas y que oportunamente fue diagnosticada y tratada; sin embargo, tuvo síndrome neuroléptico maligno y un deterioro importante que impidió su tratamiento quirúrgico. La bibliografía menciona que la encefalitis límbica paraneoplásica que se asocia con teratoma ovárico, independientemente de los componentes maduros e inmaduros, es curable con resección quirúrgica e inmunomoduladores. Este caso es de suma importancia porque además de que describimos un caso típico, reportamos una complicación fatal: síndrome neuroléptico maligno; hay que recalcar que en la bibliografía nacional o extranjera consultada no se hace referencia a las complicaciones o alteraciones concomitantes. La encefalitis límbica paraneoplásica es una enfermedad poco común que en los últimos años se ha manifestado con cierta frecuencia y que se confunde habitualmente con trastornos neuropsiquiátricos, lo que la convierte en una enfermedad subdiagnosticada.

El diagnóstico certero y temprano ofrece a las pacientes buenas expectativas a futuro, sobre todo, con el advenimiento de la detección de antígenos séricos y el examen de líquido cefalorraquídeo, lo que permite saber si tendrán buena respuesta o no al tratamiento, según el tipo. Desde el punto de vista anatomopatológico, la encefalitis límbica paraneoplásica también se manifestó de acuerdo con lo reportado en la bibliografía; sin embargo, es importante hacer un diagnóstico diferencial morfológico con encefalitis viral, específicamente, con encefalitis herpética. Recordemos que el historial clínico, los estudios de labo-

ratorio y los de imagen son herramientas importantes para concluir una enfermedad.

---

#### REFERENCIAS

1. Yuasa T, Fujita K. Limbic encephalitis-history, symptoms, and the latest classification. *Brain Nerve* 2008;60(9):1047-1060.
2. Russel DS. Encephalomyelitis and carcinomatous neuropathy. In: Van Bogaert L, Radermecker J, Lowenthal A, editors. *The encephalitides*. Amsterdam: Elsevier, 1961;131-135.
3. Ferrer I. Patología de los síndromes paraneoplásicos del sistema nervioso central, periférico y músculo. *Rev Neurol* 2000;31(12):1228-1236.
4. Vincent A, Bien CG, Irani SR, Waters P. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet Neurol* 2011;10:759-772.
5. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, et al. Harrison. *Principios de Medicina Interna*. 17ª ed. Ciudad de México: McGraw-Hill Interamericana Editores, 2007;1:623.
6. Dalmau J, Bataller L. [Limbic encephalitis: the new cell membrane antigens and a proposal of clinical-immunological classification with therapeutic implications]. *Neurologia* 2007;22(8):526-537.
7. Ramos-Rivas M, Rojas-Velasco G, Acuña-Hidalgo R, Márquez-Valero OA y col. Encefalitis límbica paraneoplásica: una entidad de difícil diagnóstico. *Rev Neurol* 2009;48(6):311-316.
8. Lanken PN. *Manual de cuidados intensivos*. 1ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2003;670-672.