

TERATOMA DE OVARIO PRODUCTOR DE ANTI-CUERPOS N METIL D-ASPARTATO CAUSANTE DE ENCEFALITIS

Vásquez-Gutiérrez E⁽¹⁾, Valdez-Borrel R⁽¹⁾, Cantú-Reyes J⁽²⁾, Martínez-Zurita CM⁽¹⁾, Garza-Rendón D⁽¹⁾.

(1)Servicio de Cirugía Pediátrica, Unidad Médica de Alta Especialidad No 25, IMSS Monterrey, Nuevo León, México.

(2) Sercivio de Cirugía Pediñátrica, Hospital General de Zona núm. 17, IMSS Monterrey, Nuevo León, México

Correspondencia: Dr. Eduardo Vásquez Gutiérrez Correo electrónico: evasquez65@hotmail.com

RESUMEN:

INTRODUCCION.

La encefalitis por receptores Anti N-metil D-aspartato (NMDA) es una entidad recientemente descrita como síndrome paraneoplásico. Los reportes iniciales lo describieron en 2005 como un síndrome caracterizado por manifestaciones psiquiátricas, convulsiones y coma.

PRESENTACION DE CASO.

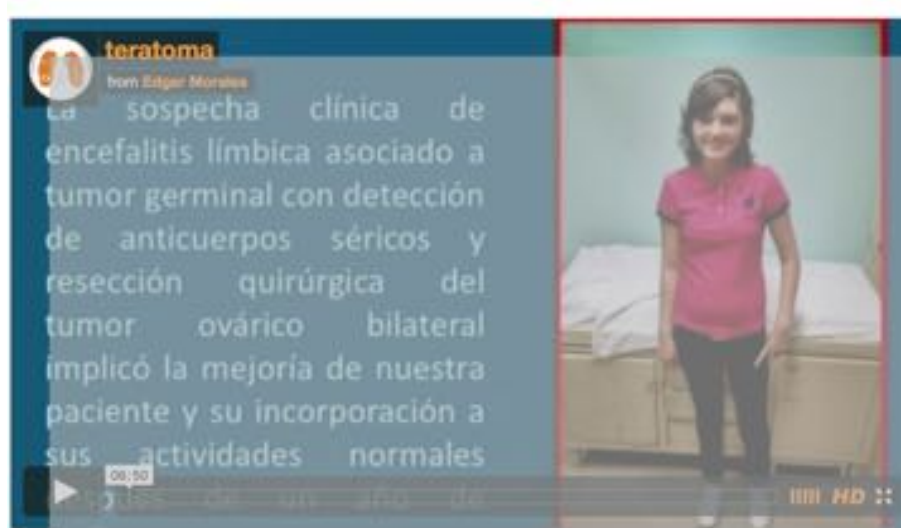
Femenino de 13 años de edad, que inicia padecimiento al presentar cefalea, cambios conductuales y disminución del estado de conciencia requiriendo asistencia ventilatoria iniciando manejo con neuroprotector, esteroide y gammaglobulina, sin mejoría clínica. Durante la exploración física se palpa masa dependiente de ovario derecho. Se solicitan niveles séricos de anticuerpos anti-NMDA siendo positivos. Se realiza salpingo ooforectomía derecha + biopsia de ovario izquierdo. 7 días posquirúrgicos se retira ventilación mecánica, El departamento de patología reporta teratoma maduro bilateral, se realiza segunda intervención quirúrgica, realizando ooforectomía izquierda. La paciente evolucionó hacia la mejoría. Egresada tras 3 meses de manejo hospitalario. Actualmente la paciente asintomática, sin eventos convulsivos, realiza actividades físicas normales y sin tratamiento médico.

DISCUSION.

En la bibliografía mundial y nacional la frecuencia es menor de 0.5/100,000 por año. La bibliografía menciona que la encefalitis límbica paraneoplásica que se asocia con teratoma ovárico es curable con resección quirúrgica.

Palabras clave: teratoma de ovario, encefalitis anti NMDA, síndrome paraneoplasico.SUMMARY:

IMAGEN INTERACTIVA 3.1



Presentacion XLVII Congreso Nacional , Puerto Vallarta 2014

[PARA VER LA PRESENTACION DA CLICK AQUI](#)

SUMMARY:

INTRODUCTION.

Receptor encephalitis Anti -N - methyl -D - aspartate (NMDA) is an entity recently described as paraneoplastic syndrome. Initial reports of a syndrome characterized by psychiatric manifestations , seizures and coma were published in 2005.

CASE PRESENTATION.

Female 13 years old, you start to have headache condition and behavioral changes and decreased consciousness requiring ventilatory support management starting with neuroprotective steroid and gamma globulin were unsuccessful . During the physical examination dependent mass is palpable right ovary . Applying serum anti- NMDA being positive right oophorectomy left salpingo + ovarian biopsy was performed. 7 days postoperative mechanical ventilation is withdrawn, the department of pathology reports bilateral mature teratoma, second surgery is performed , making left oophorectomy . The patient evolved toward improvement . Graduated after 3 months of hospital management . Currently asymptomatic patient without convulsive events , perform normal physical activities without medical treatment.

DISCUSSION.

In global and national literature the frequency is less than 0.5/100 , 000 per year. The literature mentions that paraneoplastic limbic encephalitis associated with ovarian teratoma is curable by surgical resection

INTRODUCCION

La encefalitis por receptores Anti N-metil D-aspartato (NMDA) es una entidad recientemente descrita como síndrome paraneoplásico y como causa de encefalitis autoinmune ⁽¹⁾. Los reportes iniciales de un síndrome caracterizado por manifestaciones psiquiátricas, pérdida de la memoria, disminución conciencia e hipoventilación en cuatro mujeres con teratomas ováricos fueron publicados en 2005 ⁽²⁾. En 2007, el anticuerpo contra el receptor de NMDA fue detectado en estas mujeres y otras ocho pacientes con similares síntomas, siete de los cuales también tenían teratomas ováricos ⁽³⁾.

La mayoría de los pacientes presentan psicosis, pérdida de memoria, disminución del estado de conciencia, convulsiones, y trastornos del lenguaje; se puede desarrollar falta de respuesta con características catatónicas o períodos caracterizados por movimientos anormales, incluyendo disautonomía y apneas ⁽²⁾. La encefalitis anti – NMDAR afecta cualquier grupo etario La presencia de un tumor, por lo general un teratoma de ovario, se asocia con un mejor pronóstico después de la resección del mismo comparado con el uso de inmunoterapia (corticoides, inmunoglobulina intravenosa, el intercambio de plasma) en aquellos pacientes que no se asocian con tumores ⁽¹⁻³⁾.

El 90 por ciento de los casos de encefalitis con receptores anti-NMDA ocurren en mujeres, con una edad media de 23 años. El 50 por ciento de los pacientes con anti-DNMA presentan al teratoma de ovario como etiología más frecuente; sin embargo, se han documentado otras fuentes de neoplasia como testículo, pulmón, timo, o de mama ⁽⁴⁾.

La evaluación inicial de los síntomas de encefalitis nos obliga a descartar en caso de no encontrar patología infecciosa o metabólica, la presencia de alguna neoplasia ⁽⁵⁾.

Al inicio de la enfermedad, su comportamiento tiende a manifestarse hacia los rasgos psicóticos, los pacientes parecen tener una enfermedad

mental, sin embargo pronto se presentan convulsiones recurrentes y trastornos del movimiento, tales como mioclonías o disquinesias, fiebre y delirio ⁽³⁾.

El 85 por ciento de los pacientes progresan hacia la disminución de la capacidad de respuesta y coma. Las apneas se han documentado en 65 por ciento de los casos, llegando a requerir apoyo respiratorio mecánico ⁽⁶⁾.

Una característica importante es que más de 75 por ciento de los pacientes se recuperan con la disminución los títulos de anticuerpos, sin embargo las recaídas son frecuentes ameritando el seguimiento exhaustivo, al menos durante dos años, después de inicial diagnóstico ⁽²⁾.

Se describe el caso de una adolescente con hallazgos de teratoma bilateral con síntomas neurológicos incapacitantes y que al resecar la tumoración revierten los síntomas neurológicos en su totalidad.

PRESENTACION DE CASO:

Femenino de 13 años de edad, que inicia padecimiento al presentar infección de vías aéreas superiores 2 semanas previas a su ingreso hospitalario, remitiendo dicho cuadro sin complicaciones aparentes, posteriormente inicia con cefalea holo craneana acompañada de náusea y cambios conductuales. Por lo que ingresa a hospital de segundo nivel donde se reporta con alucinaciones auditivas, terrores, prosopagnosia, desorientación en sus 3 esferas, amnesia a corto plazo, disminución del estado de conciencia. Es trasladada a la Unidad Médica de Alta Especialidad No 25, IMSS Monterrey, Nuevo León, donde es valorada por el servicio de neurología pediátrica, quien realiza 2 punciones lumbares, ambas reportadas como normales; se realiza una Tomografía Axial Computada (TAC) de encéfalo simple y contrastado solo presentando hiperflujo sanguíneo. Continúa con deterioro progresivo del estado de alerta, dislalia, disartria, imposibilidad para la deambulaci3n, evolucionando hacia estado estuporoso y coma, re-

FIGURA . 1 US Pélvico



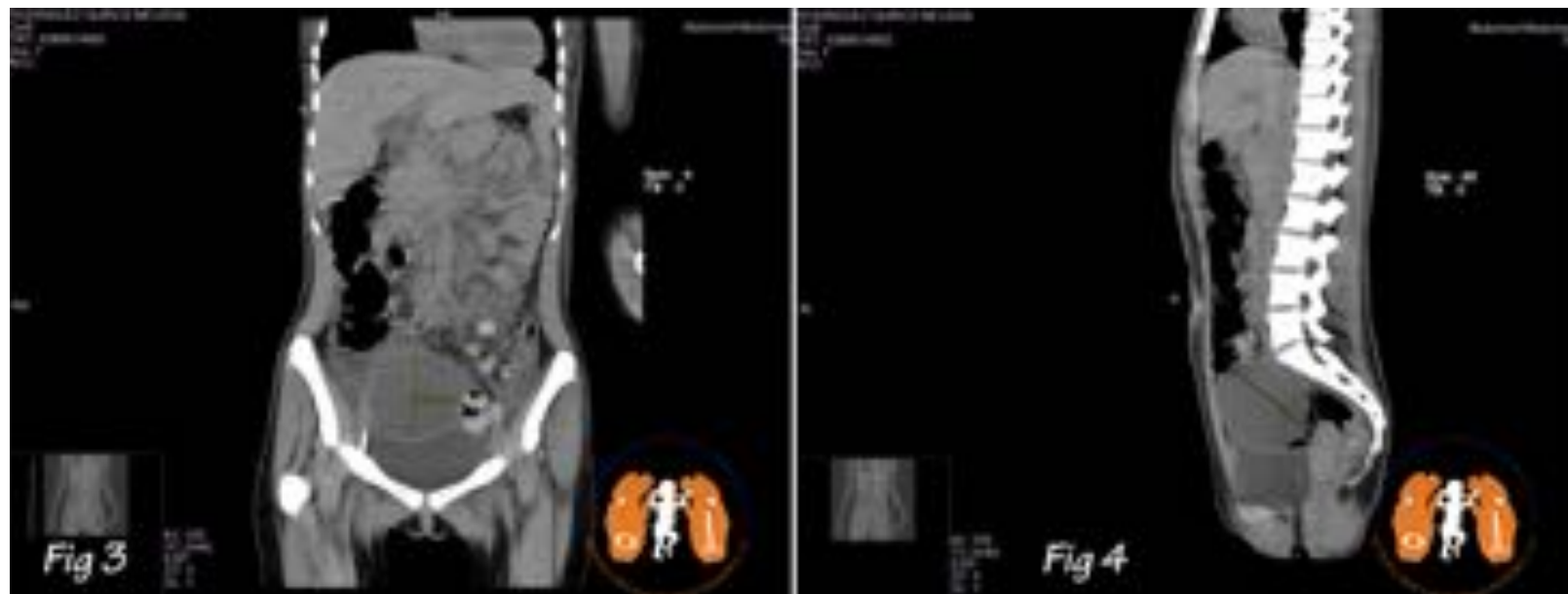
Us pélvico anexo derecho con una imagen anecoica, redondeada, bien definida, con reforzamiento acústico posterior, presencia de septo delgado en su interior de medidas 6.1 x 7.9 cm

quiriendo manejo con sedación y asistencia ventilatoria mecánica, se establece manejo con neuroprotector y esteroides; se descarta encefalitis viral sospechando de causa autoinmune vs vascu-

da por persistir sospecha diagnóstica de vasculitis primaria de pequeños vasos sin obtener cambios neurológicos favorables. Continúa con evolución tórpida. Durante a la exploración física se palpa masa en región pélvica de 7 x 8cm. móvil, bien delimitada, no dolorosa. Estudios complementarios con Ultrasonografía (USG) y TAC (fig 1-2) los cuales confirman la masa pélvica dependiente de ovario derecho. Se solicitan marcadores tumorales B-HGC (0.75 ng/ml) y alfafetoproteína (1.01 ng/ml), reportados como normales y niveles séricos de anticuerpos anti-NMDA positivos, por lo que se establece el diagnóstico de encefalitis mediada por anticuerpos contra receptores anti-NMDA como causa neurológica.

Se decide su resección quirúrgica e inicialmente se realiza salpingo ooforectomía derecha mas biopsia de ovario izquierdo. Reportando entre hallazgos quirúrgicos tumor quístico con calcificaciones a su interior, dependiente de ovario derecho de aproximadamente 9x8cm (fig. 3); ovario izquier-

FIGURA . 2 TC abdominal



TC simple de abdomen se observa masa en región suprapúbica, quística, con paredes delgadas y lisas, contenido homogéneo, densidad 9 uh, diámetro mayor de 9 cm, presentando poco gas en su periferia, por dentro de su pared. Dependiente de ovario derecho. Ovario izquierdo de 3.8 cm x 2.4 cm, con quiste hipodenso de paredes finas de 2.5 cm en su interior.

lar; por lo que se inicia tratamiento con gammaglobulina, posteriormente pulsos de esteroide, sin mejoría clínica, posteriormente se agregan movimientos coreoatetósicos paroxísticos y datos de disautonomías, por lo que se Modifica el esquema de anticonvulsivantes en múltiples ocasiones sin respuesta alguna. Se administra ciclofosfami-

do multiquístico de aproximadamente 5x4cm, de características macroscópicas normales (fig. 4). Durante 7 días posquirúrgicos persiste con sintomatología neurológica, posteriormente se modifica el curso de la evolución de la paciente hacia la mejoría paulatina, disminuyendo movimientos coreoatetoides, disautonomías, fasciculaciones fa-

FIGURA . 3 tumoración de ovario derecho



ciales, episodios de agitación psicomotriz, permitiendo la disminución y retiro de ventilación mecánica. Sin embargo continúa con eventos repetitivos de crisis de agitación psicomotora, tendencia a la espasticidad generalizada, mayor control de los movimientos voluntarios, capaz de sostener objetos y respuesta motora, no verbal. El departamento de patología reporta teratoma maduro bilateral (fig. 5), por lo que dada evolución clínica se

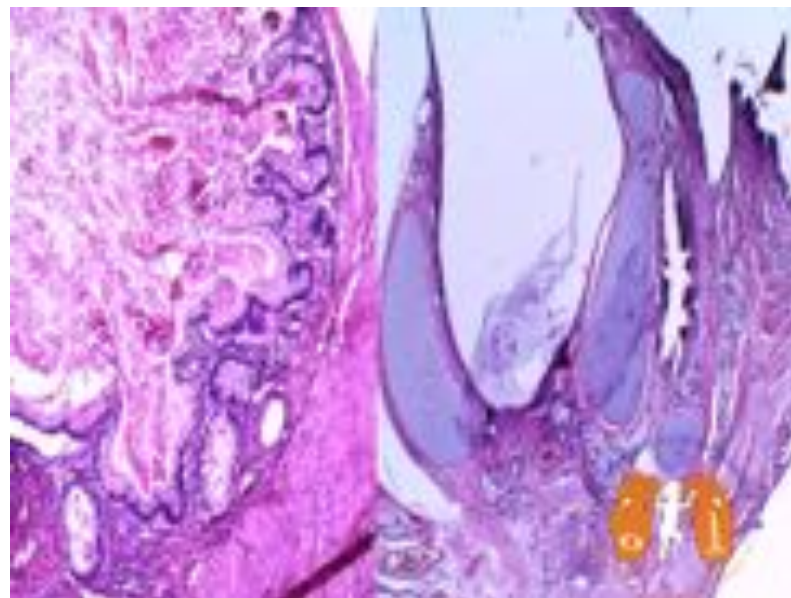
FIGURA . 4 ovario izquierdo con lesiones blanquecinas.



decide una segunda intervención quirúrgica, realizando ooforectomía izquierda. Por histopatología ambos tumores son reportados histopatológicamente como teratoma maduro (figura 6). A la exploración física postquirúrgica, la paciente evoluciona con movimientos incoordinados, cada vez en menor frecuencia, mejorando estado neurológi-

co, sin embargo con crisis convulsivas tonico-clónicas generalizadas, manejadas con neuroprotec-

FIGURA . 5 cortes 10x10: compatible con teratoma maduro



tor obteniendo buena respuesta al manejo. Es egresada tras 3 meses de manejo hospitalario por mejoría de estado neurológico. Actualmente la paciente asintomática, sin eventos convulsivos desde hace 6 meses, acudiendo a escuela con buen desempeño, realiza actividades físicas normales, sin tratamiento alguno (fig. 6).

FIGURA . 6 paciente en consulta externa 6 meses después de cirugía



DISCUSION:

La encefalitis anti- NMDA es una patología límbica inflamatoria, en donde las células tumorales producen anticuerpos anti - NMDA , que resultan causar daños graves en el cerebro límbico de los receptores de NMDA de glutamato subunidades NR1 y NR2⁽⁷⁾.

En la bibliografía mundial y nacional la frecuencia de los síndromes paraneoplásicos con síntomas neurológicos es menor de 0.5/100,000 por año. Con muy pocos casos pediátricos reportados en la literatura mexicana; 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 describe con diagnóstico temprano del teratoma maduro con una evolución satisfactoria al remitir por completo los síntomas neurológicos manifiestos, después de un tratamiento quirúrgico oportuno ⁽⁸⁾.

El diagnóstico puede ser difícil determinar en los exámenes de rutina, pruebas de laboratorio. Las imágenes cerebrales, electroencefalografía (EEG) , y estudios del líquido cefalorraquídeo puede inicialmente aparecer sin alteraciones , pero ayudará a descartar otras patologías infecciosas u oncológicas. Como presentamos en este caso, no se pudo determinar la causa de encefalitis catalogándola como encefalitis idiopática, hasta encontrar la tumoración abdominal ⁽⁹⁾.

La intervención inicial es reducción de la inflamación utilizando esteroides intravenosos. El tratamiento definitivo se dirige a la búsqueda de la etiología específica, tales como la eliminación de un tumor o la prescripción de la terapia para una infección. Si estas medidas no son productivas, inmunoglobulina parenteral, plasmaféresis, intercambio de plasma, y la hidratación puede al menos, disminuir la gravedad de la enfermedad. En el tratamiento médico siempre debe proporcio-

nar control de las crisis, cuidado respiratorio, y medidas de apoyo ⁽⁶⁾. La recuperación es lenta e incompleta con secuelas neuropsiquiátricas hasta en un 75 por ciento de los casos. Alrededor del 20 por ciento de los pacientes experimenta una recaída a menudo asociado a un teratoma de ovario recurrente y la muerte se produce en 25 por ciento de los pacientes ⁽¹⁰⁾.

Una vez que se detectan anticuerpos anti-NMDAR es crucial para iniciar el tratamiento adecuado, incluida la eliminación del tumor e inmunoterapia inmediatamente. Esta enfermedad tiene un buen pronóstico en la mayoría de los casos, si se diagnostica a tiempo y se trata adecuadamente. La encefalitis asociada a anticuerpos contra los receptores NMDA tiene una prevalencia significativa en niños (aproximadamente 40%). Los pacientes más jóvenes tienen una incidencia menor de tumores, comparados con pacientes adultos. Los síntomas iniciales más comunes en esta población son alteraciones del habla, convulsiones y movimientos anormales. La presentación clínica es similar a la de pacientes adultos, pero las alteraciones autonómicas e hipoventilación son menos frecuentes y de menor severidad en niños⁽¹¹⁾. En este caso la mejoría fue parcial, hasta la eliminación completa del teratoma del ovario contralateral, llevando 12 meses de seguimiento con ausencia de síntomas neurológicos por 6 meses.

BIBLIOGRAFIA

1. Kayser MS, Kohler CG, Dalmau J: Psychiatric manifestations of paraneoplastic disorders. *Am J Psychiatry* 2010, 167:1039–1050
2. 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, 10:63–74.
3. Vincent A, Bien CG. Anti-NMDA receptor encephalitis: a cause of psychiatric, seizure, and movement disorders in young adults. *Lancet Neurol*. 2008;7(12):1074–1075.
4. Vitaliani R, Mason W, Ances B, et al. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2005;58(4):594–604.
5. Sansing L, Tüzün E, Ko M, et al. A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3(5):291–296.
6. H. Pr'uß, J. Dalmau, V. Arolt, and K. P. Wandinger, "Anti- NMDA-receptor encephalitis. An interdisciplinary clinical picture," *Nervenarzt*, vol. 81, no. 4, pp. 396–400, 2010.
7. Lancaster E, Hernandez M, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology*. 2011; 77:179–189.
8. 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.
9. Maggina et al.: Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis presenting with acute psychosis in a preteenage girl: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2012 6:224.
10. Iizuka T, Sakai F, Ide T, Monzen T, Yoshii S, Iigaya M, Suzuki K, Lynch DR, Suzuki N, Hata T, Dalmau J: Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology* 2008, 70:504–511
11. N. R. Florance, R. L. Davis, C. Lam et al., "Anti-N-methyl- D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents," *Annals of Neurology*, vol. 66, no. 1, pp. 11–18, 2009.