

PACIENTE JOVEN CON CUADRO SUBAGUDO DE ALTERACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS

DIP, P* (2); L'HEUREUX, L* (1); ATUM, Y (2); DANIELE, J* (1), GHELFI, A (1,4); GRECA, A (2); KILSTEIN, J (1,4); CONSIGLIO, F (2,3,4) MEROI, C (3,4); PARODI, R (2,3,4)

*Contribución por igual. 1 Presentación del caso: Servicio de Clínica Médica. Hospital Escuela Eva Perón. 2 Discusión del caso: Servicio de Clínica Médica. Hospital Provincial Centenario. 3 Comité de ateneos anatómo clínicos. (4) Asociación de Medicina Interna de Rosario.

Presentación del caso clínico:

Varón de 19 años de edad, proveniente de zona rural de la provincia de Santa Fe, con cuadro de inicio subagudo de tres semanas de evolución, caracterizado por trastornos de conducta, episodios de hetero-agresividad, mutismo, rigidez generalizada y episodio de pérdida de control de esfínter urinario. Evoluciona con deterioro del sensorio en forma progresiva. Es internado en otra institución donde se le realiza TAC de cráneo que es informada como normal y punción lumbar (aspecto cristal de roca, proteínas 0.21 g/l glucosa 0.63 g/l reacción de Pandy negativa).

Posteriormente es derivada a la unidad de cuidados intensivos de nuestro hospital, donde cursa 72 horas de internación y se le realiza RMN de encéfalo, sin lesiones significativas (dificultades técnicas por estado de movilización del paciente) y electroencefalograma con ritmo basal de 8-9 Hz alfa, sin evidencia de asimetrías ni patentes epileptógenas. Evoluciona estable, sin requerimiento de ARM ni medicación vasoactiva, pasa a sala general de internación.

El paciente presenta como único antecedente significativo, una internación en centro neuro-psiquiátrico a los 7 años por cuadro de dos meses de fiebre y alteraciones de la conducta, sin contar con otros datos de este episodio. Familiares niegan tabaquismo y adicciones.

Examen físico:

Signos vitales: TA: 110/80 mmHg. Fc: 100 lpm. Fr: 17 rpm. T°: 35°. SaO₂: 97% (FIO: 0.21).

Regular estado general.

Examen de piel: Mucosas rosadas. Humedad mucocutánea conservada.

Cabeza y Cuello: Conjuntivas rosadas. Escleras anictéricas. Pupilas reactivas, isocóricas y simétricas. Motilidad ocular externa impresionada conservada. Labios móviles con movimientos rotatorios y lateralización, predominantemente hacia la derecha. Oro faríngeo no congestivo, sin lesiones mucosas. Ingurgitación yugular 2/6 con colapso inspiratorio. Pulsos carotídeos simétricos, sin soplos. No se palpan adenopatías.

Ap. Respiratorio: Buena entrada bilateral de aire, murmullo vesicular conservado, sin ruidos agregados.

Ap. Cardiovascular: R1 y R2 normofonéticos. Ritmo regular. Sin R3, R4, clics ni chasquidos.

Abdomen: Ruidos hidroaéreos positivos. Blando, depresible, indoloro. No se palpa hepatomegalia ni esplenomegalia. Timpánico, sin matidez desplazable. Puño percusión renal bilateral negativa.

Ap. Locomotor: Miembros alineados y simétricos. Sin edemas periféricos. Trofismo, fuerza, pulsos y temperatura distal conservada en los cuatro miembros.

Neurológico: Glasgow 12/15. Somnoliento, responde parcialmente a órdenes simples. Fija la mirada de forma intermitente. Mutismo, con aislados sonidos incomprensibles. Pupilas reactivas, isocóricas y simétricas. Motilidad ocular externa conservada. Movimientos involuntarios de los labios, de succión, con lateralización de la comisura hacia la derecha. Contracciones involuntarias intermitentes de los músculos abdominales. Moviliza los 4 miembros, con movimientos clónicos de

miembros superiores, a predominio de miembro superior derecho. Sin rigidez de nuca. Reflejos osteo-tendinosos conservados y simétricos. Reflejo cutáneo-plantar indiferente bilateral.

Exámenes complementarios:

Electrocardiograma: Ritmo regular, sinusal. FC: 120 lpm. Eje: +40°. Ondas T negativas de ramas asimétricas en aVf y V1.

Radiografía de Tórax (Frente): Índice cardiotorácico aumentado. Sin infiltrados pulmonares patológicos. Fondos de saco cardio-frénicos y costo-frénicos libres.

Fondo de ojo: Sin alteraciones.

EVOLUCIÓN:

Por episodios de excitación psicomotriz, inició haloperidol 5 mg cada 12 horas endovenoso.

El tercer día de internación el paciente presenta episodio súbito de rigidez generalizada y desconexión con el medio, de 5 minutos de duración, asociado a dificultad respiratoria, taquicardia, taquipnea, disminución de la saturación de oxígeno capilar y sudoración, que cede espontáneamente. Se realiza nueva tomografía de cráneo que es informada como normal. Se repite punción lumbar: líquido cefalorraquídeo: cristal de roca, pproteínas totales: 0.7 g/l, glucosa: 0.7 g/l, elementos: 10/mm³.

Se suspende haloperidol e inicia levetiracetam 3 gramos cada 12 horas por sonda nasoyeyunal y tratamiento endovenoso con aciclovir 800 mg cada 8 horas. Se realiza nuevo electroencefalograma: trazado de vigilia que evidencia foco de espigas centro – temporal izquierdo de alta recurrencia que por momentos descarga de forma bilateral asimétrica, patente epileptógena focal.

Se repite RMI Encéfalo: Alteración en el brillo del hipocampo izquierdo en toda su extensión, hiperintenso en la secuencia con efecto Flair y T2. Sistemas ventrículo-cisternal de morfología normal. Relación sustancia gris-blanca normal. No se observan otras alteraciones significativas.

Luego de 8 días de internación, el paciente permanece obnubilado, con score de Glasgow 11/15, con desconexión con el medio, automatismos orofaciales, movimientos involuntarios del miembro superior derecho y sonidos incomprensibles.

Se realiza procedimiento diagnóstico.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Laboratorio de Ingreso:

Hematocrito (%)	38
Hemoglobina (g/d)	12,7
Glóbulos blancos (cél/mm ³)	11200
Fórmula leucocitaria (%)	(N:79/E1/B:0/L:11:M9)
Plaquetas (cél/mm ³)	160000
VES (mm 1ª hora)	30
PCR (mg/L)	0.5
Glicemia (mg/dL)	69
Uremia (mg/dL)	17
Creatinina (mg/dL)	0.7
Sodio (meq/L)	138
Potasio (meq/L)	3.6
Cloro (meq/L)	97
Calcio (mg/dL)	9.9
Fósforo (mg/dL)	4,5
Magnesio (mg/dL)	2
Albúmina (g/dL)	3.3
pH	7,35
pO ₂ (mmHg)	99
pCO ₂ (mmHg)	46
HCO ₃ R (mmol/L)	24.4
EB (mmol/L)	-1.4
Sat Hb (%)	97.6
TGO (UI/L)	20
TGP (UI/L)	75
FAL (UI/L)	72
GGT (UI/L)	94
Bilirrubina Total	1,1
TP (seg)	13.2
KPPT (seg)	25

Examen toxicológico de orina:

- Cocaína: No detectable.
- Marihuana: No detectable.

Serologías:

- VIH- VHB- VHC: No reactivas.
- VDRL: No reactiva.
- IgM anti CMV: No reactiva.
- Acs. IgM Anti VHS I y II: Negativos.
- Acs. IgG anti VHS I y II: Reactivos.

Anticuerpos Anti-tiroideos:

- Acs. Anti-Tiroperoxidasa: 16.61 UI/ml (0 – 34).
- Acs. Anti- R-TSH: 3.5 U/l (0 – 1.75).

Perfil hormonal Tiroideo:

- TSH: 0.85 UI/ml.
- T4 Libre: 5.6 ug/dl.

Screening Enfermedad celíaca:

- Acs. Anti-endomisio IgG e IgA: Negativos.
- Acs. Anti-Transglutaminasa: 2 U/ml (Valores menores de 4: Negativo)
- Acs. IgG e IgA Anti-Gliadina: Negativos.

Laboratorio Inmunológico:

- Factor Reumatoideo: 0 UI/ml.
- C3: 177 mg% (90/180).
- C4: 50 mg% (10/40).
- FAN: Negativo.
- Proteinograma por Electroforesis: Valores y fraccionamiento normal.
- IgA: 216 mg% (60/490)

Microbiología:

- LCR: Cultivo Negativo. PCR virales: VHS tipo I y II, CMV, VEB, Enterovirus: No detectables. VDRL: Negativa.
- Hemocultivos (2): Negativos.
- Aspirado traqueal: Flora habitual.
- Urocultivo: > 10.5 colonias de *Klebsiella pneumoniae*. Solo resistente a aminoglucósidos.

Discusión del caso clínico

Como primera aproximación, basándome en los datos proporcionados por la enfermedad actual y el examen físico, considero que se trata de un cuadro neuropsiquiátrico subagudo en un paciente joven, caracterizado principalmente por alteración del nivel de la conciencia, trastornos conductuales y de la personalidad y la presencia de focalidad neurológica (mutismo, movimientos anormales orofaciales y de miembros superiores, episodios de rigidez generalizada e incontinencia urinaria), signos y síntomas que expresan la afectación del parénquima cerebral, es decir, la presencia de una **encefalopatía**, por lo que utilizaré a este síndrome como dato guía en mi discusión. Es fundamental definir la presencia o ausencia de inflamación. Dentro de las causas de **encefalopatías no inflamatorias** se debe considerar la anoxia, las alteraciones hepáticas o renales, los trastornos metabólicos, las intoxicaciones (alcohol, drogas ilícitas, tóxicos ambientales), déficits vitamínicos y la presencia de tumores cerebrales primarios o metastá-

sicos. Resulta muy útil la aplicación de un protocolo de estudio a fin de poder pesquisar las distintas etiologías mencionadas. En nuestro paciente con los antecedentes y estudios complementarios realizados se han descartado la mayoría de estas causas. Ahora bien, existen dos estudios que permiten definir la presencia de inflamación, es decir de una de encefalitis, la cual es una emergencia médica de elevada morbimortalidad; potencialmente reversible si se instaura un tratamiento dirigido en forma temprana, ellos son la punción lumbar y la RMI de cráneo. De existir encefalitis encontraremos un LCR con pleocitosis (> 5 cél/mm³) e hiperproteínoorraquia (>45 mg/dl) y una RMI alterada con signos inflamatorios en el parénquima. Analizando la evolución de nuestro paciente en una primer instancia no presenta parámetros inflamatorios, pero hacia el tercer día de internación en sala general, ante la presencia de un episodio autolimitado de rigidez generalizada y síntomas disautonómicos, se realiza una nueva punción lumbar que informa un LCR con pleocitosis (10 cél/mm³), aumento leve de proteínas (0.7 g/L) y una RMI de cráneo que presenta hiperintensidad del hipocampo en secuencias FLAIR-T2. Además, se repite un EEG donde se observa una patente epileptógena focal (centro temporal izquierda) con lo cual podemos interpretar a los movimientos anormales presentados como episodios convulsivos. Podemos decir, entonces, que nuestro paciente presenta una **encefalitis**. De acuerdo a la Guía IDSA cumple un criterio mayor (alteración del estado mental) y cinco de seis menores (convulsiones, signos neurológicos focales, pleocitosis en LCR, RMI y EEG anormales), siendo la fiebre el único síntoma ausente (ver tabla 1).^{1,2}

Las primeras causas a descartar son aquellas de **etiología infecciosa**. Tanto virus (VHS, CMV, VEB, enterovirus, adenovirus, virus del Oeste del Nilo, entre otros) como bacterias (*Listeria*, *Treponema*), hongos y parásitos pueden producir afectación del sistema nervioso central (SNC). En este sentido, el primer diagnóstico a descartar es la infección por el **virus de herpes simple (VHS)** ya que es la principal causa de encefalitis en pacientes jóvenes inmunocompetentes. Tiene una incidencia del 70% (VHS I). La afectación del SNC puede ser por infección primaria, reinfección o reactivación de una infección latente. Recordemos que presenta serología positiva (IgG) para VHS tipo I y II. Clínicamente suele presentarse como un cuadro agudo caracterizado por fiebre, cefalea, alteraciones conductuales y convulsiones. En el LCR cursa con pleocitosis linfocítica (<500 cél/mm³), eritrocitos-

Tabla 1:

Crterios diagnsticos de encefalitis y encefalopatía de presunta etiología infecciosa o autoinmune
<p>Crterio mayor</p> <p>Alteración del estado mental (disminución del nivel de conciencia, letargia o cambios en la personalidad) de más de 24 horas sin causa identificada.</p>
<p>Crterios menores (2: posible encefalitis; >3 encefalitis probable o confirmada)</p> <p>Fiebre >38°C (72 horas antes o después de la presentación)</p> <p>Convulsiones parciales o generalizadas no atribuibles a un desorden convulsivo previo</p> <p>Foco neurológico</p> <p>LCR con > 5 cél/mm³</p> <p>Neuroimagen con alteración del parénquima cerebral compatible con encefalitis</p> <p>Anormalidades en el EEG consistente con encefalitis y no atribuible a otra causa</p>

Fuente modificada: Case Definitions, Diagnostic Algorithms, and Priorities in Encephalitis: Consensus Statement of the International Encephalitis Consortium.

xantocromía, hiperproteinorraquia leve a moderada y glucorraquia normal, aunque en un 3% de los casos puede ser de características normales. La PCR presenta una elevada sensibilidad (96-98%) y especificidad (94-99%) pero puede tener falsos negativos dentro de las primeras 48 horas, luego de 10-14 días de iniciado el cuadro o cuando existe <10 cél/mm³ o eritrocitos en el LCR. El EEG es anormal en un 75% de los casos, presentando un patrón característico de complejos punta-onda lenta estereotipados y periódicos que aparecen con intervalos regulares de 2 a 3 seg. sobre el lóbulo temporal, o bien enlentecimiento difuso o focalizado. La RMI es el "gold standard" en la que encontramos lesiones hiperintensas en T2-FLAIR que afectan la región inferomedial de los lóbulos temporales, la superficie orbitaria de los lóbulos frontales con extensión frecuente a la corteza insular; de distribución bilateral y asimétrica. Creo que en nuestro paciente es un diagnóstico alejado dado lo subagudo del cuadro, las características del LCR, la negatividad de la PCR y lo atípico de la RMI, sumado a la falta de respuesta al tratamiento instaurado con aciclovir.³⁻⁵

Otro diagnóstico diferencial a tener en cuenta es la **neurosifilis**. Conocida como "la gran simuladora", existen reportes de casos de presentación en pacientes jóvenes adultos con síntomas neuropsiquiátricos de evolución subaguda. Dentro de los síndromes clínicos neurológicos se describen formas precoces (asintomática, meningitis, compromiso meningovascular) y formas tardías (parálisis general progresiva y tabes dorsal). Otras

formas de presentación posibles son el goma sifilítico, la afectación ocular, auditiva o amiotrófica. La afectación parenquimatosa de nuestro paciente podría ser compatible con una parálisis general progresiva (PGP). La misma suele presentarse a los 10-30 años de la infección primaria no tratada (sífilis terciaria). De ser así debería pensar que la forma de contagio fue congénita o durante la infancia. En el primer caso hasta dos tercios de los RN pueden ser asintomáticos presentando generalmente los primeros síntomas hacia el primer año y asociados a malformaciones congénitas (queratitis, hipoacusia, alteraciones dentarias y óseas) no presentes en este caso. En el examen físico es característica la presencia de la pupila de Argyll-Robertson (miosis sin respuesta a la estimulación lumínica con reflejo consensual conservado) y suele haber afectación de reflejos, no descriptos en el examen físico. El diagnóstico de certeza es serológico. En LCR la VDRL posee elevada especificidad, pero baja sensibilidad (70%) por lo que su negatividad no descarta el diagnóstico. Una prueba treponémica sérica negativa es de exclusión definitiva. Considero que es un diagnóstico alejado en nuestro paciente, aunque solicitaría una prueba confirmatoria (prueba de bajo costo) para descartar completamente la posibilidad de esta infección. El resto de las etiologías infecciosas las considero alejadas por la forma de presentación, los hallazgos en los estudios complementarios y por tratarse de un paciente no inmunodeprimido. Algunas causas virales se han descartado por serologías negativas en LCR.^{6,7}

Dentro de las **causas no infecciosas** de encefalitis es necesario considerar diversos cuadros, entre ellos:

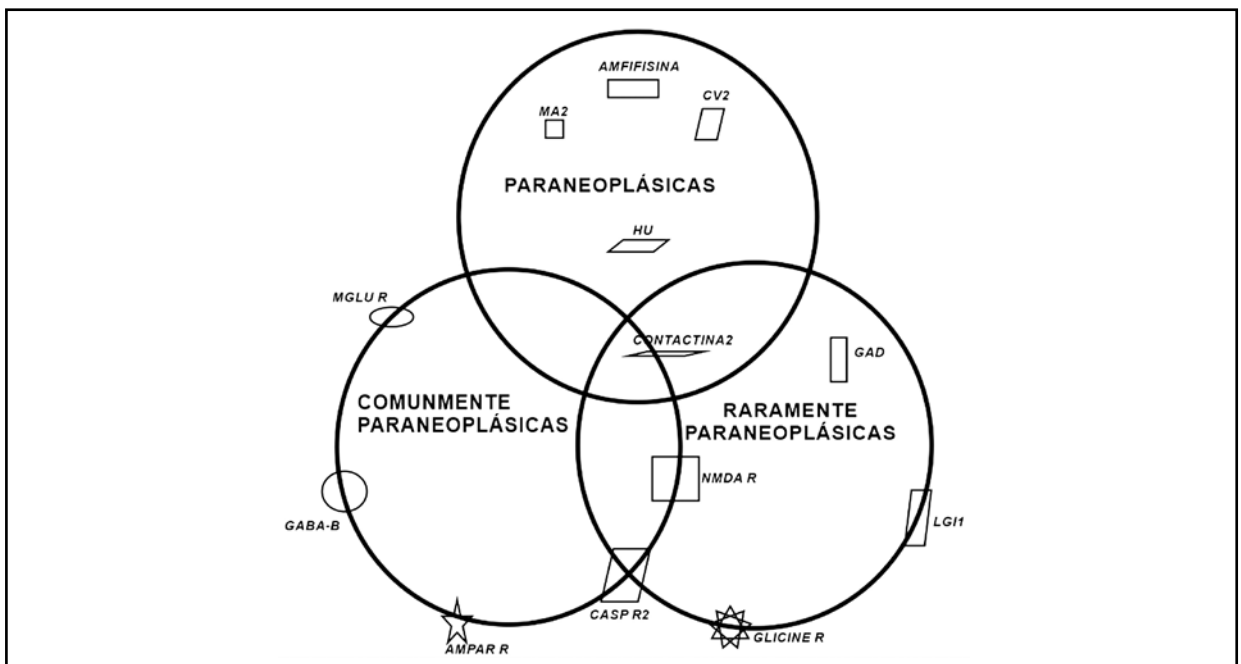
- **Encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM):** enfermedad adquirida desmielinizante del SNC de causa autoinmune, que generalmente suele presentarse hacia los 2-30 días luego de un proceso infeccioso (75%) o en relación a vacunas (5%). Se ha propuesto la teoría del mimetismo molecular según la cual se produciría una reacción cruzada Ag-Ac, con la producción de auto anticuerpos contra la proteína básica de la mielina conduciendo a la desmielinización de la sustancia blanca. En nuestro paciente considero alejado este diagnóstico ya que no disponemos del antecedente de una infección o vacunación reciente y no presenta una RMI compatible.⁸

- **Encefalitis asociada a enfermedad celíaca:** diagnóstico descartado por la negatividad de los anticuerpos específicos solicitados y la ausencia de un cuadro clínico compatible (síndrome malabsortivo, neuropatía periférica, desnutrición).⁹

- **Encefalitis asociada a enfermedad tiroidea autoinmune respondedora a corticoides:** Si bien los trastornos tiroideos son más frecuentes en las mujeres es un diagnóstico a considerar. Presenta dos formas de presentación, una vasculítica (déficits neurológicos focales) y una difusa progresiva (síntomas psiquiátricos,

demenia). Es importante recalcar que el perfil tiroideo puede ser normal hasta en un 60% de los casos, seguido de hipotiroidismo en un 30% e hipertiroidismo en un 10%. Los anticuerpos antitiroperoxidasa (TPO) se encuentran presentes en un 100% en títulos altos (elevada sensibilidad), y los antitiroglobulina en un 70%. En el caso de nuestro paciente, si bien la clínica puede ser compatible con una variante difusa progresiva, la negatividad del Ac. Anti TPO y las alteraciones en la RMI alejan este diagnóstico. Respecto al aumento de la concentración de la hormona T4 libre el mismo es muy leve, por encima del límite superior de la normalidad, siendo estos límites arbitrarios, más aún en el contexto de un dosaje de TSH dentro de la normalidad considero que no es un hallazgo de jerarquía.¹⁰

- **Encefalitis límbica (EL):** Es un trastorno inflamatorio de naturaleza autoinmune que produce afectación del sistema límbico (hipocampo, amígdala, región frontobasal e insular). Suele presentarse como un cuadro subagudo y progresivo caracterizado por alteraciones neuropsiquiátricas y convulsiones. En su patogenia están implicados autoanticuerpos dirigidos contra antígenos presentes en las células nerviosas (gráfico 1). Se clasifica en dos grandes grupos: la encefalitis límbica paraneoplásica y la no paraneoplásica o autoinmune propiamente dicha.



AMPA R: receptor de amino-hidroxi metil isoxazol propiónico, CASP R2: receptor de proteína 2 asociada a contactina, GABA B: receptor de gamma amino butírico B, GAD: receptor de ácido glutámico decarboxilasa, LGI 1 : proteína-1 inactivada del glioma rica en leucina, MGLU R:receptor metabotrópico de glutamato, NMDA R: receptor de N-metil D-aspartato.

- La **encefalitis límbica paraneoplásica** es un cuadro clínico poco frecuente que predomina en mujeres mayores de 50 años. Se ha asociado a distintos tipos de tumores en donde los anticuerpos están dirigidos principalmente contra antígenos intracelulares (Ca. de pulmón, Ca. de mama, Ca. testicular, timoma, linfoma). Está implicada una respuesta inmune tipo citotóxica con mala respuesta al tratamiento instaurado.

Los anticuerpos se pueden dosar en LCR (90%) o en sangre (60%); la negatividad de los mismos no excluye el diagnóstico (30%), mientras que su positividad es un signo predictivo de buen pronóstico. En la tabla 2 se puede observar los distintos anticuerpos identificados, así como también los tumores y síndromes paraneoplásicos asociados.

Tabla 2:

Síndromes neurológicos paraneoplásicos		
<i>Características de los anticuerpos onconeurales</i>		
Anticuerpo	Tumor	Síndrome paraneoplásico
ANNA-1 (Anti-HU)	Carcinoma pulmonar de células pequeñas, neuroblastoma, cáncer de próstata	Encefalomiелitis paraneoplásica, neuropatía sensitiva, degeneración cerebelar y disfunción autonómica
ANNA-2 (Anti- Ri)	Mama, pulmón y vejiga	Ataxia con o sin opsoclonomioclonos
CMPRS (Anti CV2)	Carcinoma pulmonar de células pequeñas	Encefalitis paraneoplásica, degeneración cerebelosa, neuropatía periférica
PCA-1 (Anti Yo)	Ovario, mama y pulmón	Degeneración cerebelar
Anti-anfifisina	Cáncer de mama, cáncer pulmonar de células pequeñas	Síndrome de la persona rígida, encefalomiелitis
Anti- MA1	Cáncer de pulmón y otros cánceres	Encefalitis del tallo cerebral, degeneración cerebelar
Anti- MA2	Cáncer testicular	Encefalitis límbica
Anti-VGKC	Timoma, carcinoma pulmonar y de células pequeñas	Neuromiotonía

Fuente modificada: Damel RB, Posner J, Paraneoplastic Syndromes involving the Nervous System. N Engl J Med 2003;349:1543-54.

- La **encefalitis límbica no paraneoplásica** es más frecuente en niños, adolescentes y adultos jóvenes, con o sin neoplasia subyacente. Están implicados anticuerpos contra antígenos presentes en la membrana celular, mediando una respuesta inmune tipo humoral. EL 70-80% de los casos responde al tratamiento instaurado. Por lo tanto, ante la presencia de un síndrome neurológico siempre es importante tener en cuenta la posibilidad de que dicho cuadro sea secundario a un proceso neoplásico subyacente. De acuerdo con la Clasificación de Posner la Encefalitis Límbica es considerada un síndrome clásico con afectación del SNC. El abordaje se realiza teniendo en cuenta tres etapas: 1) Investigación neurológica: ¿El síndrome que presenta el paciente pue-

de o no ser paraneoplásico? 2) Investigación oncológica: búsqueda activa de una neoplasia oculta mediante estudios por imágenes y marcadores tumorales. 3) Búsqueda de anticuerpos onconeurales posiblemente relacionados. Creo que tanto la clínica como las alteraciones en el LCR y en la RMI son compatibles con este diagnóstico. Si bien desconozco datos acerca de si se han realizado estudios por imágenes con el fin de buscar una neoplasia oculta, considero que en este paciente varón joven se debería considerar en primera instancia la posibilidad de una EL no paraneoplásica. Dentro de ella consideraría a aquella mediada por Ac. anti receptor NMDA, ya que es uno de los más frecuentemente implicados en adolescentes y presenta como forma de presentación

un síndrome neuropsiquiátrico característico con movimientos anormales, convulsiones y desórdenes autonómicos, como ha presentado nuestro paciente. Otro anticuerpo a tener en cuenta es el anti VGKC-LGI1,

ya que sería característico la presencia de movimientos faciobraquiales involuntarios, aunque estarían ausentes otros hallazgos típicos como hiponatremia (50%) y trastornos digestivos (tabla 3).

Tabla 3:

Encefalitis autoinmune asociada a anticuerpos de superficie o intracelulares			
<i>Antígeno</i>	<i>Síndrome</i>	<i>Cáncer asociado</i>	<i>Observaciones</i>
rNMDA	Síndrome neuropsiquiátrico con movimientos anormales, convulsiones, disfunción autonómica	Teratoma ovárico	Afecta predominantemente a adultos jóvenes, adolescentes y niños
rAMPA	Encefalitis límbica, psicosis	Pulmón, mama, timo (70% de los casos)	Asociada a manifestaciones autoinmunes
rGABA_B	Encefalitis límbicas con convulsiones tempranas y severas	Tumor neuroendocrino de pulmón (50% de los casos)	Asociada a manifestaciones autoinmunes
LGI1	Encefalitis límbica, convulsiones, hiponatremia, mioclonus	Timoma (<10% de los casos)	Frecuentes convulsiones tónicas que pueden ser mal diagnosticadas como mioclonias
Caspr2	Encefalitis límbica y/o hiperexcitabilidad nerviosa periférica	Raramente timoma	
rGABA_A	Estatus epiléptico o convulsiones refractarias, encefalitis	No	Asociada a manifestaciones autoinmunes y a anomalías en la RMI
DPPX	Encefalopatía, agitación, temblor, rigidez muscular, convulsiones y disfunción gastrointestinal	No	Síntomas gastrointestinales severos
rGlycine	Rigidez, hiperreflexia, encefalitis	Rara asociación con cáncer pero usualmente no paraneoplásico	
mGluR1	Ataxia cerebelosa	Linfoma Hodgkin	
mGluR5	Encefalitis límbica	Linfoma Hodgkin	Conocido como Síndrome de Ofelia
rDOPAMINA 2	Encefalitis gangliobasal, Corea de Sydenham	No	
Anfisina	Síndrome del hombre rígido	Mama, pulmón	
GAD	Síndrome del hombre rígido, ataxia cerebelosa, convulsiones refractarias	Raramente timoma u otros tumores	Ha sido reportado en otros síndromes tales como encefalitis límbica y epilepsia, frecuentemente asociado a fenómenos autoinmunes

Fuente modificada: Dalmou and Rosenfeld, Autoimmune encephalitis update.

El tratamiento indicado en las EL es, además del tratamiento de la neoplasia asociada, en primer instancia pulsos de corticoides, inmunoglobulinas γ , de ser necesario, plasmaferesis. En una segunda etapa se puede considerar ciclofosfamida o rituximab⁽¹¹⁻¹⁶⁾.

Dentro de los diagnósticos diferenciales de la Encefalitis límbica a tener en cuenta quiero mencionar a la **enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ)**. Si bien es una enfermedad de baja prevalencia (1/1.000.000 hab./año), es la principal causa de demencia rápida-

mente progresiva (60-80%). Se produce por el depósito neuronal de proteínas insolubles mal plegadas (priones). Existen tres formas de adquisición: esporádica, familiar y adquirida. Suelen ser de presentación tardía (50-70 años). El pronóstico es fatal, con una supervivencia de 1 año luego del diagnóstico; el cual se basa en el dosaje en LCR de la proteína 14.3.3 (de elevada sensibilidad, pero baja especificidad), hallazgos característicos en el EEG (complejos periódicos) y en la RMI (hiperintensidad en núcleo caudado y putamen o al menos dos regiones corticales temporo-parietooccipital en secuencias de difusión o FLAIR). Ésta última presenta elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico, por lo que considero que ante la ausencia de alteraciones imageneológicas características es un cuadro alejado.^{17,18}

Para ir finalizando la discusión, estamos frente a un paciente que presenta una encefalitis de causa aún desconocida asociada a convulsiones (con posibilidad de estatus epiléptico dada la evolución hacia el octavo día de internación), donde tanto la clínica como las alteraciones del LCR y EEG son inespecíficas. Sin embargo, el hallazgo en la RMI de cráneo de la hiperintensidad en FLAIR/T1 a nivel del hipocampo izquierdo es bastante característico. Revisando las distintas patologías que pueden producir este patrón se reduce el espectro de diagnósticos diferenciales a considerar. La mayoría de las enfermedades relacionadas ya las he mencionado: encefalitis herpética, encefalitis límbica, neurosífilis, tumores del SNC (linfoma, astrocitoma), ECJ.¹⁹ Existe otro cuadro descripto: la **esclerosis mesial temporal (EMT)**. Se define como una pérdida neuronal y gliosis en el hipocampo y estructuras adyacentes. El diagnóstico definitivo es anatomopatológico, pero las nuevas técnicas por imágenes han permitido una aproximación diagnóstica muy fiable. Los hallazgos más típicos son además de la hiperintensidades, atrofia del hipocampo con disminución del volumen y pérdida de la estructura interna. Es causa de epilepsia temporal refractaria con indicación de tratamiento quirúrgico (resección completa de la zona epileptógena). En ocasiones asociada con displasia cortical o quistes aracnoideos. La patogenia no es clara. Se propone la existencia de una lesión cerebral temprana en las etapas iniciales del desarrollo que provocaría la pérdida neuronal. Diferentes artículos reflejan el desarrollo de EMT tras traumatismos craneales, infartos perinatales o infecciones del sistema nervioso central (éstas se han reportado presentes en el 3 al 7% de las EMT en

menores de 4-5 años). Recordando los antecedentes del paciente se menciona una internación de 2 meses a los 7 años por un cuadro de encefalitis (diagnosticada en contexto de fiebre y alteraciones conductuales). Me pregunto si ésto puede haber tenido que ver con el cuadro actual de encefalitis. ¿Podría ser posible que a esa edad esta infección pudiese haber afectado el desarrollo neurológico del SNC a nivel límbico generando, por algún mecanismo desconocido, un proceso inflamatorio que se exprese a los 19 años de edad como encefalitis y estos hallazgos imageneológicos?^(20,21).

Consideraciones finales:

Conforme a lo expuesto, creo que el diagnóstico más probable en este paciente es el de **encefalitis límbica autoinmune**, para lo cual considero fundamental realizar activamente la búsqueda de un tumor primario asociado; para ello solicitaría una tomografía de cuerpo entero y una ecografía testicular, además de marcadores tumorales y dosaje en LCR y/o plasma de anticuerpos antineuronales asociados (fundamentalmente anti NMDA y anti receptores de canales de potasio). También, más allá de la sospecha alejada, solicitaría prueba treponémica confirmatoria y dosaje de proteína 14.3.3 en LCR a fin de descartar completamente el neurosífilis y la ECJ. Respecto a la terapéutica, por la elevada sospecha diagnóstica, iniciaría en una primera etapa empíricamente tratamiento inmunosupresor con corticoides, inmunoglobulinas y/o plasmaféresis y, de no haber respuesta satisfactoria, en una segunda etapa rituximab o ciclofosfamida. Como reflexión final quisiera destacar la importancia de un abordaje integral en el paciente joven que se presenta con síntomas neuropsiquiátricos, a fin de poder identificar y tratar causas potencialmente reversibles mediante un protocolo de estudio completo.

Resolución caso clínico.

El paciente continuó con tratamiento con levetiracetam (por presentar status epiléptico no convulsivo). Luego inicia goteo endovenoso continuo con midazolam 60 mg por día.

El cuadro fue interpretado como encefalitis límbica autoinmune, por lo que inicia pulsos de metilprednisolona 500 mg por día endovenosos durante 5 días, luego de lo cual continúa con prednisona 60 mg/día.

Se agrega al tratamiento anticonvulsivo, fenitoína 100 mg cada 12 horas.

Luego de dicho tratamiento, se obtienen los resultados del panel de anticuerpos específicos de encefalitis autoinmune:

Anti – NMDA-R: Positivos.

Anti – AMPAR 1 Y 2: Negativos.

Anti – LG1: Negativos.

Anti – GABA-R: Negativos.

Se realiza screening oncológico; entre ellos ecografía testicular y tomografía de tórax, abdomen y pelvis, que resultan normales.

Luego del tratamiento, el paciente presenta mejo-

ría progresiva del cuadro clínico, encontrándose vigil, conectado con el medio, iniciando la vocalización con palabras y frases simples y respuesta a órdenes simples, sin movimientos involuntarios ni recurrencia de episodios convulsivos.

Se realiza nuevo EEG de control que informa mejoría con respecto a los previos, evidenciando actividad basal alfa (9 Hz) con lentificación THETA sólo a la hiperventilación.

Previo al alta hospitalaria, logra la sedestación y la alimentación por vía oral con ayuda de familiares, persistiendo con algunas conductas inapropiadas.

Bibliografía:

- Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, et al. *Case Definitions, Diagnostic Algorithms, and Priorities in Encephalitis: Consensus Statement of the International Encephalitis Consortium*. Clin Infect Dis. 57:1114-28, 2013.
- Glaser, S. Honarmand, *Beyond Viruses. Clinical Profiles and Etiologies Associated with Encephalitis. Encephalitis: Diagnosis and Management*. Clin Infect Dis. 43 :1565-1577,2006.
- Martínez Héctor R, Cantú-Martínez Leonel. *Diagnóstico y tratamiento de la encefalitis por herpes simple. Conceptos Actuales*. Rev Mex Neuroci. 7:611-616., 2006.
- Alberto Fica C; Perez, C; Reyes, P; Encefalitis herpética. Serie clínica de 15 casos confirmados por reacción de polimerasa en cadena. Rev Chil Infect .22 :38-46, 2005.
- Quereda, C; Corral, I; *Diagnostic Utility of a Multiplex Herpes virus PCR Assay Performed with Cerebrospinal Fluid from Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients with Neurological Disorders*, Jour Clin Microbiol, .38 : 3061–3067, 2000.
- Archibaldo Donoso, R; Urzúa, A; Slachevsky, C. *Parálisis general sífilítica: presentación de 5 casos*. Rev Med Chile 140: 625-628, 2012.
- Julio Armijo, A; Sepúlveda, R; Bahamondes, et al. *Neuropsychiatric manifestations of neurosyphilis: a case of general paresis*. Rev Chil Neuro-Psiquiat 51: 191-197,2013.
- Domínguez Moreno, R; Gutierrez Morales JL; Olan Triano R, y col. *Encefalomiелitis diseminada aguda postinfecciosa y postvacunal: casos clinicos y revision de la literatura*. Revista Mexicana de Neurociencia .14:89-93, 2013.
- Martínez Bermejo, A; *Enfermedad celiaca. Alteraciones neurológicas y psiquiátricas*. BOL PEDIATR. 49: 146-156, 2009.
- Grommes C, Griffin, G; Downes, KA. *Steroid-Responsive Encephalopathy Associated with Autoimmune Thyroiditis Presenting with Diffusion MR Imaging Changes*. AJNR Am J Neuroradiol. 29 :1550-1, 2008.
- Dalmau, J; Rosenfeld, M. *Autoimmune encephalitis update*. Neuro-Oncology. 16 : 771–778, 2014.
- López Hernández, MA. *Síndromes neurológicos paraneoplásicos. Revisión bibliográfica*. Med Int Mex . 28: 269-277, 2012.
- Zuliani, L; Graus, F. *Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition*. J Neurol Neurosurg Psychiatry . 83: 638 – 645, 2012.
- David Martínez B., Rodrigo Guerrero T. *Encefalitis autoinmune reversible y anticuerpos anti-receptores de N-metil-D-aspartato*. Rev Med Chile. 140: 1170-1173, 2012.
- Santiesteban-Velázquez, J; Merayo-Llanes, Regla Y; *Encefalitis sinápticas autoinmunes*. Revista Mexicana de Neurociencia Julio-agosto. 12: 204-209, 2011.

16. Ramírez-Bermúdez, Trejo-Marquez, Manterola, et al. *Encefalitis agudas con presentación neuropsiquiátrica: un reto diagnóstico*. Arch Neurocién (Mex) .15: 8-11, 2010.
17. Geschwind, MD, et al. *Rapidly progressive dementia. Diseases prion and other rapid dementias*. Neurol Clin Pract. 2: 187–200, 2012.
18. Ross W. Paterson, MRCP; Charles C. Torres-Chae. *Differential Diagnosis of Jakob-Creutzfeldt Disease*. 2012.
19. Olivares Morello, DC; Fernandez Alfonso, Batz Colvée, C. *Diagnóstico diferencial de la hiperintensidad mesiotemporal en secuencias T2/FLAIR: más allá de la encefalitis herpética*. SERAM Presentación Electrónica Educativa. Disponible on line: <http://dx.doi.org/10.1594/seram2012/S-0918>, 2012.
20. Mayor, LC; Burneo, JG; Tobón, A, et al. *Esclerosis mesial temporal. Clínica, estudios paraclínicos y cirugía*. Acta Neurol Colomb. 19: 15-23, 2003.
21. Monge-Galindo, L; Pérez-Delgado, R; López-Pi-són, J. *Esclerosis mesial temporal en pediatría: espectro clínico*. Rev Neuro. 50: 341- 348, 2010.

“Jamás alcanzaremos la verdad si nos contentamos con lo ya encontrado. Los que escribieron antes de nosotros no son nuestros señores sino nuestros guías”

GILBERT DE TOURNAI (¿1209?- 1284)