

Lucas Boria Buisac¹ 
Marta Sánchez Moreno¹ 
María Pilar Polo Sojo¹ * 
Maite Aranzazu Zapata Usábel¹ 

1. Salud Mental, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Servicio Aragonés de Salud, Zaragoza, España.

* AUTOR DE CORRESPONDENCIA

María Pilar Polo Sojo
Correo: piposojo@gmail.com

*Encefalitis Anti-NMDA con catatonía
maligna en una adolescente: diagnóstico
diferencial y respuesta a terapia
electroconvulsiva*

*Anti-NMDA Encephalitis with Malignant
Catatonia in an Adolescent: Differential
Diagnosis and Response to Electroconvulsive
Therapy*

RESUMEN

Introducción: La encefalitis anti-NMDA es una enfermedad autoinmune asociada a la presencia de anticuerpos anti-NMDA. Su forma de presentación y los hallazgos en pruebas complementarias son inespecíficos, lo cual suele retrasar su diagnóstico e inicio de tratamiento. La catatonía maligna es un estado mental grave y potencialmente mortal asociado a la encefalitis autoinmune. Presentación del caso: Presentamos un caso de encefalitis anti-NMDA en una paciente mujer de 16 años de edad que ingresó en una Unidad de Psiquiatría Infanto-Juvenil tras presentar síntomas neurológicos y psiquiátricos graves. El cuadro se complicó con catatonía maligna e inestabilidad autonómica, con escasa respuesta al tratamiento con benzodiazepinas. La paciente experimentó mejoría clínica tras el inicio de la inmunoterapia y la terapia electroconvulsiva. Conclusiones: La terapia electroconvulsiva es una opción de tratamiento efectiva en pacientes de este perfil, y que debe ser considerada para el tratamiento de la encefalitis anti-NMDA con catatonía refractaria a benzodiazepinas.

Palabras clave: encefalitis anti-NMDA, catatonía maligna, diagnóstico diferencial, psicosis, terapia electroconvulsiva.

ABSTRACT

Background: Anti-NMDA encephalitis is an autoimmune disease associated with the presence of anti-NMDA antibodies. Its clinical presentation and findings in complementary tests are nonspecific, which often delays diagnosis and treatment initiation. Malignant catatonia is a severe and potentially life-threatening mental state associated with autoimmune encephalitis. **Case presentation:** We present a case of anti-NMDA encephalitis in a 16-year-old female patient, who was admitted to a Child and Adolescent Psychiatry Unit after experiencing severe neurological and psychiatric symptoms. The condition was complicated by malignant catatonia and autonomic instability, with poor response to benzodiazepine treatment. The patient showed clinical improvement after the initiation of immunotherapy and electroconvulsive therapy. **Conclusions:** Electroconvulsive therapy is an effective treatment option for patients with this profile and should be considered for the treatment of anti-NMDA encephalitis with catatonia refractory to benzodiazepines

Keywords: Anti-NMDA encephalitis, malignant catatonia, differential diagnosis, psychosis, electroconvulsive therapy.

INTRODUCCIÓN

La encefalitis anti-NMDA (N-metil-D-aspartato) es una forma de encefalitis autoinmune que se caracteriza por una progresión aguda de síntomas psiquiátricos, neurológicos y autonómicos, siendo su presentación clínica heterogénea e inespecífica (1, 2). Las características clínicas de la encefalitis anti-NMDA se solapan con las de muchas otras patologías neurológicas y psiquiátricas, lo que suele conllevar un diagnóstico inicial erróneo y un retraso en el inicio del tratamiento (3). La forma de presentación predominante entre la población infantil es fundamentalmente neurológica, mientras que en adolescentes y adultos son más frecuentes los síntomas psiquiátricos (4).

Los síntomas psicóticos derivados de una encefalitis anti-NMDA son difíciles de diferenciar de otros trastornos psicóticos como la esquizofrenia (5). Es por ello que el diagnóstico de encefalitis autoinmune en la edad pediátrica debe considerarse en pacientes que presenten clínica neurológica focal, anomalías motoras, inestabilidad autonómica, déficits cognitivos, síntomas psicopatológicos y/o crisis comiciales de inicio agudo o subagudo (menos de 3 meses). En caso de sospecharse se deben realizar las pruebas complementarias pertinentes, que incluyen Resonancia Magnética Cerebral (RMN), electroencefalograma y análisis de líquido cefalorraquídeo. En esta última prueba, la presencia de anticuerpos IgG anti-GluN1 confirma el diagnóstico de encefalitis anti-NMDA. En 2016, Graus y otros expertos propusieron nuevos criterios de diagnóstico ya que hasta entonces los existentes dependían en gran medida de la detección de anticuerpos y la respuesta a la inmunoterapia. Es por esta razón que dicho grupo entiende que no es realista incluir la presencia de anticuerpos como parte de los primeros criterios de diagnóstico, dado que las pruebas de dosificación pueden tomar semanas y no suelen ser fácilmente accesible. La mayoría de los casos se asocian con neoplasias, especialmente teratomas ováricos en mujeres jóvenes, aunque puede presentarse de manera aislada (6).

La encefalitis anti-NMDA se ha asociado a la catatonía maligna, un estado mental grave y

potencialmente mortal. Por lo tanto, en la práctica clínica es importante realizar un diagnóstico precoz ya que puede mejorar significativamente el pronóstico, puesto que el tratamiento temprano con inmunosupresores e inmunoglobulinas puede resultar en una recuperación parcial o completa (2).

El caso que se presenta a continuación corresponde a una paciente adolescente con una historia clínica compleja consistente en síntomas diversos desde la infancia entre los que se encontraban síntomas congruentes con trastorno por estrés postraumático tras situaciones de estrés muy graves vividas desde los 9 años de edad. En este contexto había presentado rasgos de personalidad de tipo límite y disocial incipientes, así como episodios agudos de sintomatología conversiva, proyecciones paranoides y desregulación emocional. A todo ello se añadían problemas en el entorno familiar y las relaciones con iguales, así como un reiterado absentismo escolar. A los 15 años de edad, la paciente mantuvo un tratamiento rehabilitador psicosocial durante 4 meses en una Unidad de Media Estancia.

La paciente ingresa en la Unidad de Hospitalización Infanto-Juvenil por un episodio agudo de alteraciones psiquiátricas y neurológicas que inicialmente fueron diagnosticadas como episodio psicótico agudo. Sin embargo, la evolución clínica desfavorable y la presencia de hallazgos atípicos (episodios de desorientación, fallos mnésicos desconexión del medio, falsos reconocimientos y alternancia entre estados de hiperactividad psicomotora e hipersomnolencia, además del curso fluctuante de la clínica) obligaron a reconsiderar el diagnóstico, lo que permitió finalmente identificar la encefalitis paraneoplásica anti-NMDA como la causa subyacente de los síntomas (1, 7).

PRESENTACIÓN DEL CASO

Una paciente mujer de 17 años de edad acude al Servicio de Urgencias por un cuadro de escasas horas de evolución consistente en alteraciones conductuales, lenguaje difícilmente comprensible, insomnio y alteraciones en las funciones mnésicas y cognitivas. Se trata de una paciente vinculada a dispositivos asistenciales de Consultas Externas de Psiquiatría y

Psicología desde hace 5 años por rasgos antisociales de personalidad, tendencia a la inestabilidad emocional, así como episodios ocasionales de autorreferencialidad y clínica conversiva.

Destaca por otro lado una historia psicobiográfica compleja y traumática que incluye el abandono de la menor por parte de sus familiares a una temprana edad y absentismo escolar, motivos por los cuales la custodia fue retirada a sus padres y actualmente reside en un centro de menores.

Cinco días antes de su llegada al Servicio Urgencias comienza el cuadro actual con clínica de insomnio de conciliación y apatía, además de una clínica inespecífica de cefalea y náuseas de predominio matutino. En el mismo día de su visita a Urgencias, inicia abruptamente un cuadro clínicamente polimorfo de desconexión con el entorno, hipoprosexia fluctuante, amnesia retrógrada, trastorno formal del pensamiento con tangencialidad y pensamiento disgregado por momentos, ideación delirante de tipo autorreferencial escasamente sistematizada, conductas congruentes con fenómenos alucinatorios de corte visual y auditivo, actitudes suspicaces y de extrañeza y tendencia a la intranquilidad psicomotora, con nulo insight y juicio de realidad mermado.

A la exploración neurológica destaca una leve apraxia bimanual e importantes dificultades mnésicas en el recuerdo diferido. La paciente no ha presentado episodios similares con anterioridad y sus acompañantes niegan el consumo de sustancias estupefacientes. La paciente es reevaluada al día siguiente por el equipo de Psiquiatría objetivándose un empeoramiento del cuadro, con aparición de bloqueos del pensamiento y una franca pérdida de asociación en el discurso.

Se realiza análisis completo de sangre (bioquímica, hemograma, gasometría venosa y análisis cualitativo de drogas de abuso en sangre) y Tomografía Computerizada cerebral, con un resultado dentro de la normalidad. La paciente llegó a presentar hasta tres episodios de alteraciones conductuales en el servicio de Urgencias que requirieron de contención mecánica y farmacológica, con administración de olanzapina 10 mg vía intramuscular. La impresión diagnóstica fue de episodio psicótico agudo siendo

ingresada en la Unidad de Hospitalización de Psiquiatría Infanto-Juvenil. El tratamiento inicial al ingreso fue aripiprazol 5 mg, mostrando la paciente una actitud opositora y rechazando la toma de tratamiento psicofarmacológico.

La paciente fue valorada longitudinalmente por el equipo de Psiquiatría de la Unidad y por los especialistas en Neurología. Al sexto día de ingreso y con el objetivo de descartar patología neurológica concomitante se realizó RNM cerebral, donde no se objetivaron cambios estructurales que pudieran justificar el cuadro. En el doce día de ingreso la evolución del cuadro se tornó tórpida, con persistencia de la clínica descrita previamente, aumento de la frecuencia de los episodios de agitación psicomotora, fluctuación de los niveles de atención y conciencia y aparición de un discurso ininteligible. Pese al aumento de dosis de tratamiento antipsicótico (aripiprazol oral hasta 10 mg/día y rescates de olanzapina 10 mg intramuscular) no se objetivó respuesta. En el día trece de ingreso se realizó una punción lumbar diagnóstica (incluyendo bioquímica, serología e inmunología) constatándose una leve hiperproteíorraquia sin otros hallazgos relevantes. El resultado de los anticuerpos anti-superficie neuronal no se obtuvo hasta pasadas tres semanas. Durante este periodo la paciente desarrolló una progresiva hipertonía muscular, inducción de posturas pasivas contra gravedad, oposición ante estímulos externos, rigidez cética, estereotipias, manierismos; fluctuando entre momentos de estupor y mutismo con otros de agitación, clínica compatible con un síndrome catatónico.

Debido a ello se interrumpió la pauta de antipsicóticos y se introdujo tratamiento con lorazepam a una dosis inicial de 6 mg/día que se aumentó progresivamente hasta 8 mg/día, así como vigilancia estrecha de las constantes vitales. Durante el día diecinueve de ingreso la paciente desarrolló síntomas disautonómicos graves con episodios de apnea y taquicardia sinusal a 130-140 lpm que motivaron un ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos para su estabilización hemodinámica. Dada la ausencia de mejoría del cuadro catatónico, el día veintitrés de ingreso se inició terapia electroconvulsiva con una frecuencia de tres sesiones por semana. Los estudios

neurofisiológicos mediante electroencefalografía no mostraron ningún resultado fuera de la normalidad. Pocos días más tarde se recibió un resultado positivo para anticuerpos anti-NMDA en la muestra de LCR de la paciente, ante lo cual se realizó una ecografía ginecológica que demostró la presencia de un teratoma ovárico izquierdo, por lo que se le intervino de una ooforectomía izquierda laparoscópica y se inició tratamiento con metilprednisolona 1 g e inmunoglobulinas vía intravenosa. Durante este tiempo, se fueron completando seis sesiones de terapia electroconvulsiva.

Tras la mejoría clínica la paciente fue trasladada al servicio de Neurología donde se inició tratamiento rehabilitador mediante cinesiterapia, obteniendo una remisión total del cuadro.

DISCUSIÓN

El diagnóstico diferencial de un episodio psicótico agudo en un paciente joven debe incluir una amplia variedad de etiologías, entre ellas trastornos psiquiátricos primarios, infecciones, trastornos neurológicos y causas metabólicas. En este caso, la presentación clínica inicial de la paciente fue sugerente de un trastorno psiquiátrico, dado el antecedente de trastornos emocionales y de conducta. Sin embargo, la falta de respuesta al tratamiento antipsicótico y la progresión hacia un cuadro neurológico más complejo, incluyendo síntomas como catatonía, disautonomía y alteraciones de la conciencia, fueron factores que indicaron la necesidad de un diagnóstico más profundo (6).

La encefalitis anti-NMDA se presenta típicamente con alteraciones psiquiátricas como ansiedad, agitación, delirios y alucinaciones, seguidas de síntomas neurológicos como convulsiones, movimientos involuntarios y deterioro cognitivo (2). En algunos casos, como en el caso expuesto, la presencia de un teratoma ovárico es un factor desencadenante, ya que las células tumorales pueden generar anticuerpos contra los receptores NMDA en el cerebro (1). Estos anticuerpos alteran la función neuronal, lo que conduce a los síntomas descritos.

La importancia de un enfoque multidisciplinar es crucial en este tipo de cuadros. La colaboración

entre psiquiatras, neurólogos y otros especialistas es fundamental para el diagnóstico y tratamiento adecuado (7). En este caso, el uso de técnicas diagnósticas como la punción lumbar, las pruebas serológicas y la RMN cerebral fueron claves para el diagnóstico final. A pesar de la complejidad del cuadro clínico, la intervención - con terapia inmunosupresora y la terapia electroconvulsiva resultaron en una recuperación favorable para la paciente. Cabe destacar que en el momento en que se instauró dicho tratamiento se había interrumpido por completo la pauta de antipsicóticos (8).

La catatonía observada en este caso es una manifestación común en la encefalitis paraneoplásica anti-NMDA y cuando es refractaria al tratamiento farmacológico, requiere de intervención con terapia electroconvulsiva. Este tratamiento se ha demostrado eficaz en numerosos casos, como fue el caso de la paciente, quien respondió de manera positiva después de varias sesiones de TEC, sin necesidad de ser incluida en el programa de TEC ambulatorio de mantenimiento. El tratamiento al alta del ingreso en Neurología únicamente consistió en analgesia y lorazepam a demanda (7,8).

Es relevante señalar que la encefalitis anti-NMDA - debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de pacientes jóvenes con síntomas psiquiátricos y neurológicos agudos, especialmente cuando hay signos de evolución clínica desfavorable a pesar del tratamiento convencional (9).

FINANCIACIÓN

Este trabajo no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o sin ánimo de lucro.

CONFLICTOS DE INTERÉS Y CUMPLIMIENTOS ÉTICOS

Los autores declaran que no presentan ningún tipo de conflicto de intereses. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito por parte de la familia del paciente para la publicación del presente caso clínico.

REFERENCIAS

1. Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-NMDA receptor encephalitis: neurological, psychiatric, and immunological manifestations. *Lancet Neurol.* 2007;6(3): 202-8. <https://doi.org/10.1002/ana.21050>
2. Nguyen L, Wang C. Anti-NMDA Receptor Autoimmune Encephalitis: Diagnosis and Management Strategies. *Int J Gen Med.* 2023 Jan 4;16: 7-21. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S397429>
3. Irani SR, Bera K, Waters P, Zuliani L, Maxwell S, Zandi MS, Friese MA, Galea I, Kullmann DM, Beeson D, Lang B, Bien CG, Vincent A. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain.* 2010;133(Pt 6): 1655-67. <https://doi.org/10.1093/brain/awq113>
4. Endres D, Leypoldt F, Bechter K, Hasan A, Steiner J, Domschke K, Wandinger KP, et al. Autoimmune encephalitis as a differential diagnosis of schizophreniform psychosis: clinical symptomatology, pathophysiology, diagnostic approach, and therapeutic considerations. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2020 Oct;270(7): 803-18. <https://doi.org/10.1007/s00406-020-01113-2>
5. Yang S, Yang L, Liao H, Chen M, Feng M, Liu S, Tan L. Clinical Characteristics and Prognostic Factors of Children With Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. *Front Pediatr.* 2021 Apr 22;9: 605042. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.605042>
6. Tanguturi YC, Hanzlik E, Pagano L, Cundiff AW, Graham TB, Fuchs DC. Anti-NMDAR Encephalitis: Multidisciplinary Development of a Clinical Practice Guideline. *Hosp Pediatr.* 2021 Nov;11(11): 1295-302. <https://doi.org/10.1542/hpeds.2021-005882>
7. Moussa T, Afzal K, Cooper J, Rosenberger R, Gerstle K, Wagner-Weiner L. Pediatric anti-NMDA receptor encephalitis with catatonia: treatment with electroconvulsive therapy. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2019 Feb 18;17(1): 8. <https://doi.org/10.1186/s12969-019-0310-0>
8. Olaleye KT, Oladunjoye AO, Otuada D, Anugwom GO, Basiru TO, Udeogu JE, Opaleye-Enakhimion T, Espiridion ED. The Effectiveness of Electroconvulsive Therapy on Catatonia in a Case of Anti-N-Methyl-D-Aspartate (Anti-NMDA) Receptor Encephalitis. *Cureus.* 2021 Jun 17;13(6): e15706. <https://doi.org/10.7759/cureus.15706>
9. Bogdan A, Askenazy F, Richelme C, Gindt M, Thümmeler S, Fernandez A. Case Report: Anti-NMDAR Encephalitis Presenting With Catatonic Symptoms in an Adolescent Female Patient With a History of Traumatic Exposure. *Front Psychiatry.* 2022 Jan 28;13: 784306. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.784306>