



TRASTORNO DEPRESIVO CON SÍNTOMAS PSICÓTICOS DE PROBABLE CAUSA ORGÁNICA. LA ENCEFALITIS LÍMBICA COMO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. CASO CLÍNICO

Berta Pinilla Santos, Sandra Bravo Herrero, Blanca Sánchez Sánchez, M^a Eugenia Sáez Roche, José Fernando Cruz Fourcade, Paloma Muñoz-Calero Franco

Hospital Universitario de Móstoles

berta.eps@gmail.com

RESUMEN

Son muchas las enfermedades neurológicas, oncológicas y autoinmunes que pueden debutar con sintomatología psiquiátrica incluso antes de presentar otro tipo de síntomas, por lo que estos pacientes es posible que ingresen en unidades de Psiquiatría previo conocimiento de su verdadero diagnóstico. En estos pacientes que pueden no mostrar alteraciones en las pruebas habitualmente realizadas, etiquetados de trastorno psiquiátrico, se verá demorado su diagnóstico y tratamiento adecuado. Resulta por tanto conveniente la detección de estos casos y la estrecha colaboración entre servicios hospitalarios.

La encefalitis límbica puede tener un origen paraneoplásico, vírico o autoinmune, habiéndose descrito en los últimos años múltiples subtipos englobados dentro de esta entidad que frecuentemente asocia síntomas psiquiátricos variados.

Se presenta el caso de un varón de 58 años diagnosticado de Trastorno depresivo con síntomas psicóticos ingresado en Unidad de Psiquiatría. Dada la evolución tórpida y atípica del cuadro, se plantea una base orgánica para el mismo, barajándose la encefalitis límbica como principal diagnóstico diferencial. Se realizará una revisión de los últimos trabajos publicados al respecto.

TRASTORNO DEPRESIVO CON SÍNTOMAS PSICÓTICOS DE PROBABLE CAUSA ORGÁNICA. LA ENCEFALITIS LÍMBICA COMO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. CASO CLÍNICO

INTRODUCCIÓN

La encefalitis límbica (EL) es una entidad clínica neurológica descrita por primera vez en 1960 por Brierley et al (1), quienes comunicaron tres casos de pacientes con encefalitis subaguda con afectación de predominio en la región límbica. Fue identificada como entidad propia en 1968 por Corsellis et al (2). Se trata de un trastorno caracterizado por aparición subaguda de crisis epilépticas, confusión, alteración de la memoria a corto plazo y trastornos psiquiátricos tales como ansiedad, depresión y alucinaciones. La causa principal es paraneoplásica siendo más frecuente su asociación con cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) (3), tumor testicular, cáncer de mama, linfoma no Hodgkin, teratoma o timoma. Otras causas de encefalitis de presentación subaguda son la etiología infecciosa o la autoinmune.

Ciertos tumores expresan proteínas que también se encuentran en células neuronales, generando una respuesta inmunológica con producción de anticuerpos que reaccionan contra el tumor y sitios específicos del cerebro (4). Así se producirán los síndromes paraneoplásicos mediados por anticuerpos. El problema al que se enfrenta el clínico ante un cuadro de encefalitis límbica es determinar si es de causa paraneoplásica o no, ya que en el 60-70% de los casos paraneoplásicos, el cuadro neurológico precede a la detección del tumor. En hasta un 50% de los casos podría no identificarse los anticuerpos (5).

La encefalitis límbica por anticuerpos contra los receptores NMDA resulta de especial interés ya que según las últimas publicaciones, alrededor de un 75 % de los casos identificados fueron inicialmente vistos por psiquiatras o ingresados en Unidades de Psiquiatría (6). El receptor NMDA es un receptor de membrana celular con funciones críticas en la transmisión sináptica y la plasticidad neuronal (7). Este síndrome suele estar frecuentemente asociado con el teratoma ovárico, aunque se ha encontrado algún caso asociado a CPCP (8). El cuadro clínico característico suele comenzar con síntomas prodrómicos consistentes en un cuadro pseudogripal seguido a los pocos días de síntomas psiquiátricos (agitación, alucinaciones, paranoia, manía), convulsiones y finalmente deterioro del nivel de conciencia, mutismo, catatonía y alteraciones autonómicas (7).

Los anticuerpos anti-HU son los más frecuentemente asociados a CPCP. Clínicamente estos pacientes pueden presentar manifestaciones relacionadas con afectación de cualquier parte del sistema nervioso central, tratándose de una afectación múltiple que puede incluir EL.

Además de la clínica, puede haber alteraciones en el EEG mostrando actividad epileptiforme focal temporal unilateral o bilateral o hallazgos más inespecíficos (ondas lentas generalizadas o focal temporal, siendo solo normal en el 20 % de los casos (3).

La RMN suele mostrar hiperintensidad en T2 o secuencia FLAIR uni o bitemporal fundamentalmente en amígdala e hipocampo.

Más reciente ha sido la descripción de otra entidad: la encefalitis límbica idiopática o encefalitis límbica autoinmune potencialmente reversible, para pacientes que padecían este síndrome y que nunca desarrollaban cáncer. Estos pacientes presentan títulos elevados de anticuerpo contra canales

TRASTORNO DEPRESIVO CON SÍNTOMAS PSICÓTICOS DE PROBABLE CAUSA ORGÁNICA. LA ENCEFALITIS LÍMBICA COMO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. CASO CLÍNICO

de potasio voltaje dependiente, hiponatremia, anticuerpos onconeurales negativos y buena respuesta al tratamiento inmunosupresor.

MATERIAL Y MÉTODO

Se expone el caso de un paciente que estuvo en ingresado en UHB de Psiquiatría con sintomatología compatible con el diagnóstico de Trastorno depresivo grave con síntomas psicóticos y que, dada la evolución tórpida presentada precisó traslado a Unidad de Medicina Interna, donde se realizaron diferentes pruebas ante la sospecha de una causa orgánica que justificara la clínica mostrada. Entre los diagnósticos diferenciales planteados, la encefalitis límbica parecía la más compatible con el cuadro presentado.

Descripción del caso:

Motivo de consulta:

Varón de 59 años que es traído por su hija al hospital por apatía intensa. Se solicita valoración por Psiquiatría de urgencias.

Datos sociodemográficos:

Casado, convive con su mujer. Tiene dos hijas actualmente emancipadas. Ocupa el séptimo lugar de una fratría de nueve hermanos. Padres fallecidos. No finalizó en Graduado Escolar; sabe leer y escribir. Trabaja como encargado en una empresa de demoliciones (con posible exposición a asbestos). Maneja maquinaria.

Antecedentes personales:

Antecedentes médico-quirúrgicos:

No presenta reacciones alérgicas medicamentosas conocidas. Hernia de hiato. Queratosis folicular: enfermedad de Darier hereditaria. Intervenido quirúrgicamente de hernia discal hace 10 años. Ningún otro antecedente medicoquirúrgico de interés.

Exfumador desde hace más de 20 años. Consumo esporádico de alcohol.

Antecedentes psiquiátricos:

No ha consultado previamente a Salud Mental. Su hija habla de un posible cuadro depresivo hace unos 30 años. No ingresos psiquiátricos previos.

Personalidad premórbida: Descrito por su familia como un hombre cariñoso y afectuoso, alegre, hablador y, aunque algo introvertido, con buenas relaciones con iguales. No suele ser desconfiado.

TRASTORNO DEPRESIVO CON SÍNTOMAS PSICÓTICOS DE PROBABLE CAUSA ORGÁNICA. LA ENCEFALITIS LÍMBICA COMO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. CASO CLÍNICO

Enfermedad actual:

El paciente no explica nada de forma espontánea por lo que es preciso dirigir la entrevista. Con dificultad cuenta que se ha empezado a encontrar nervioso en el trabajo por lo que un compañero le ha traído al hospital. Su hija comenta que el sábado pasado permaneció encamado y que dice cosas como no saber hacer nada, ser un analfabeto o temer perderse por no saber llegar a sitios.

Al parecer existen actualmente ciertos problemas en el entorno laboral, habiendo tenido que testificar en juicios por asuntos legales en los que se encuentra envuelta la empresa, además de cambios en el organigrama y despidos lo que repercute en una mayor demanda laboral. En entorno familiar, su yerno ha perdido el trabajo.

En este contexto, sus familiares advierten encontrarle intranquilo y con dificultades para dormir "apenas anda, no tiene vitalidad, no tiene alegría". En los días previos además el paciente ha manifestado desconfianza hacia sus compañeros de trabajo sobretodo en relación a que pudieran quitarle cosas.

Exploración psicopatológica:

Consciente y orientado en espacio y persona; desorientado en tiempo. Inatento. Poco colaborador, trata de permanecer mutista; y opositorista, manteniendo los ojos cerrados durante la entrevista. Enlentecimiento psicomotor. Discurso enlentecido con aumento de latencia de respuesta, respondiendo de forma parcial. Inexpresivo. Ideas de insuficiencia e incapacidad. Probable ideación deliroide de perjuicio difícil de explorar debida a la escasa colaboración. Insomnio global. Apetito conservado. No auto/heteroagresividad en el momento de la exploración. Juicio de realidad alterado.

Pruebas Complementarias:

Se realiza TC de cráneo sin contraste. Conclusión: Sin hallazgos significativos.

Análítica sin alteraciones.

Evolución:

El paciente es ingresado en Unidad de Hospitalización Breve por cuadro psicopatológico caracterizado por ánimo deprimido, intensa angustia, mutismo y opositorismo, retención urinaria y negativa a la ingesta. En los primeros días de ingreso el paciente se muestra inabordable precisando tratamiento con haloperidol i.m y benzodicepinas. Tras buena respuesta inicial accede a toma de medicación oral y se instaura tratamiento con aripiprazol y antidepresivo inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina en dosis altas, presentado una leve mejoría en el estado de ánimo mostrándose algo más espontáneo y hablador. A medida que cede la angustia, el paciente comienza a verbalizar ideación delirante congruente con su estado de ánimo, centradas en su incapacidad para afrontar las tareas en su trabajo, consecuencias económicas de un despido del que se muestra convencido, ideas de desesperanza y ruina. Pensamientos de minusvalía "no sé leer ni escribir apenas" "no sé dibujar", culpa respecto a acciones pasadas e incapacidad. Estas ideas son irreductibles a la

TRASTORNO DEPRESIVO CON SÍNTOMAS PSICÓTICOS DE PROBABLE CAUSA ORGÁNICA. LA ENCEFALITIS LÍMBICA COMO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. CASO CLÍNICO

argumentación y razonamiento. Verbaliza ideación delirante de perjuicio centrada en entorno laboral; piensa que le vigilan y que pudieran querer envenenarle.

Se solicita interconsulta con Neurología para valoración de asimetría facial al observarse surco nasogeniano derecho menos marcado. Se realiza exploración neurológica completa concluyendo en diagnóstico de: Asimetría facial aislada sin debilidad clara a la contracción activa.

Al alta, tras 15 días de ingreso, el paciente se encuentra tranquilo y adecuado conductualmente. Animado. Presenta limitaciones en la expresión y el lenguaje ajustadas al nivel cultural. Lenguaje escaso pero espontáneo. Persisten sentimientos de minusvalía, limitación y dudas sobre su adecuado desempeño en tareas habituales, pero sin características delirantes. No verbaliza ideación delirante de perjuicio de las cuales realiza crítica. Sueño y apetito conservados. No ideas de muerte o autolíticas. Conciencia parcial de enfermedad y ciertas dudas sobre el tratamiento psicofarmacológico.

Juicio clínico: Episodio depresivo grave con síntomas psicóticos.

Tratamiento al alta: Aripiprazol 25mg/día, Venlafaxina retard 225mg/día, lormetazepam 2mg.

Posteriormente en consultas en Centro de Salud Mental se constata la mejoría del paciente llegándose a plantear tras un mes de seguimiento, su reincorporación laboral. Se mantiene el mismo tratamiento pese a la demanda tanto por parte de la familia como del paciente de descenso de dosis.

Un mes después, el paciente acude de nuevo a urgencias por cuadro de angustia, desconfianza, mutismo e inhibición motora importante de unas horas de evolución, por lo que es ingresado en UHB de Psiquiatría. Se solicita valoración de cuadro acinético por parte de Neurología. Ante la posibilidad de que el cuadro de inhibición motora que presenta de forma mantenida pudiera ser secundario al tratamiento antipsicótico, se decide cambiar por quetiapina retard 100mg. Se realiza además una interconsulta con Medicina Interna por episodio puntual de dolor de tipo lacerante en miembros inferiores que le dificulta caminar. Los resultados de las pruebas complementarias realizadas no mostraron alteraciones significativas (TAC craneal y analítica). El paciente presenta buena evolución y tras 20 días de ingreso se procede al alta hospitalaria.

Diagnóstico al alta: Depresión mayor con síntomas psicóticos. Síndrome parkinsoniano en probable relación con tratamiento antipsicótico.

Se mantiene en seguimiento en consulta permaneciendo estable con la medicación que incluso el paciente pide que se la disminuyan por encontrarse mejor.

Un mes después el paciente presenta deterioro brusco con aparición de ideas de ruina y referenciales precisando un nuevo ingreso en Psiquiatría. El paciente se muestra negativista, mutista y con importante inhibición psicomotriz. Se pasan a detallar los sucesos acontecidos en este tercer ingreso de forma cronológica:

TRASTORNO DEPRESIVO CON SÍNTOMAS PSICÓTICOS DE PROBABLE CAUSA ORGÁNICA. LA ENCEFALITIS LÍMBICA COMO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. CASO CLÍNICO

- Cuadro de retención urinaria por lo que se le realiza sondaje vesical y negativa a la ingesta llegando a precisar de un sondaje nasogástrico.
- Seguimiento por parte de Medicina Interna por febrícula mantenida resistente a tratamiento antibiótico. Ante la sospecha de Broncoaspiración se realiza una radiografía de tórax que no muestra infiltrados pulmonares.
- El paciente presenta cuadro brusco de dolor abdominal intenso, sudoración y dificultad respiratoria. Se avisa a internista de guardia que solicita analítica y TAC abdomino-pélvico urgente en el que se aprecia leve dilatación de aorta torácica ascendente y cardiomegalia y pequeños colapsos pulmonares subsegmentarios basales derechos. Elevación de LDH y alcalosis respiratoria en analítica.
- Se solicita TAC torácico protocolo TEP. Se concluye con diagnóstico de Tromboembolismo pulmonar masivo con infarto pulmonar secundario en LID y adenopatías mediastínicas en rango patológico.

Ante la presencia de cuadro psiquiátrico de características atípicas, el contexto evolutivo del paciente y tras haber presentado tromboembolismo pulmonar masivo sin causa clara, se decide trasladar al paciente a planta de Medicina Interna para completar estudio y descartar organicidad de base que justifique el cuadro. Se realiza control por parte de Interconsulta de Psiquiatría. El paciente comienza anticoagulación. A la vista de los hallazgos se inicia estudio para descartar encefalopatía paraneoplásica (NMDA, Límbica...) y neurosarcoidosis.

Pruebas complementarias:

- Hemograma y bioquímica dentro de parámetros normales.
- Serología: negativa para VIH y lues.
- Marcadores tumorales: PSA normal
- ECA en rango normal
- Electrocardiograma: bradicardia. Resto normal. Ecocardiograma sin datos de afectación de cavidades derechas. Ligera dilatación de aurícula izquierda y raíz aórtica.
- RMN cerebral: sin alteraciones.
- PET/TAC: Estudio sin evidencia de enfermedad microscópica maligna metabólicamente activa, pero con presencia de adenopatías significativas.
- EEG: brotes de Ondas Thetas de mayor voltaje en regiones temporales de predominio izquierdo sin periodicidad y aparentemente sin signos que sugieran epileptogenicidad. Sugerente de encefalopatía bilateral grado I con signos de focalidad incipiente en ambas regiones temporales de predominio izquierdo.
- Punción lumbar: se pospone su realización por riesgo de sangrado (paciente anticoagulado).

TRASTORNO DEPRESIVO CON SÍNTOMAS PSICÓTICOS DE PROBABLE CAUSA ORGÁNICA. LA ENCEFALITIS LÍMBICA COMO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. CASO CLÍNICO

El paciente presenta una mejoría progresiva desde el punto de vista clínico, encontrándose en situación basal en el momento del alta.

Juicio clínico:

- Probable encefalopatía (NAMD, límbica, etc.) en estudio
- Adenopatías mediastínicas.
- Cuadro psiquiátrico de probable base orgánica
- TEP bilateral masivo en anticoagulación
- Prostatismo. RAO resuelta

Tras dos meses de seguimiento el paciente permanece estable tanto desde el punto de vista psiquiátrico como orgánico.

- Estudio de anticuerpos: ANAs negativos. Ac anticardiolipina IgG e IgM negativos. Anti Ma2, Anti Receptor NMDA, Anti Hu (ANNA-1), Anti Yo (Cel Purkinje), Anti Ri (ANNA-2) negativos. Anti Beta2-glicoproteína IgG e IgM negativos.
- TAC control con persistencia de adenopatías patológicas. Se solicita biopsia.

Tras un año de seguimiento en consulta de Psiquiatría en Centro de Salud Mental, el paciente sigue estable y se reincorpora a su trabajo. Tratamiento de mantenimiento con Venlafaxina 75mg (1-0-1).

CONCLUSIONES

Según los hallazgos obtenidos en el caso expuesto, no se pudo concluir en un diagnóstico concreto que diera explicación a la clínica y la tórpida evolución que presentó el paciente en nuestra Unidad de Psiquiatría. El paciente actualmente se mantiene estable, realizando controles en consultas externas de Medicina Interna.

Como hemos mencionado, la encefalitis límbica está cobrando cada vez mayor interés, sobre todo de cara al elevado porcentaje de pacientes que son tratados inicialmente en unidades de psiquiatría, por lo que deberíamos prestar atención a esta entidad como parte del diagnóstico diferencial en pacientes con clínica compatible.

TRASTORNO DEPRESIVO CON SÍNTOMAS PSICÓTICOS DE PROBABLE CAUSA ORGÁNICA. LA ENCEFALITIS LÍMBICA COMO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. CASO CLÍNICO

BIBLIOGRAFÍA

1. Brierley JB, Corsellis JA, Hierons R, et al. Subacute encephalitis of later adult life. Mainly affecting the limbic areas. *Brain* 1960; 83: 357-368.
2. Corsellis JA, Goldberg GJ, Norton AR. Limbic encephalitis and its association with carcinoma. *Brain* 1968; 91: 481-496.
3. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumor association in 50 patients. *Brain* 2000; 123: 1481-94.
4. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *New England Journal of Medicine*, 2003; 349: 1543-54.
5. Dalmau J, Bataller L. Clinical and immunological diversity of limbic encephalitis: a model for paraneoplastic neurological disorders. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2006; 20: 1319-35.
6. Kayser M, Kohler C. Psychiatric manifestations of paraneoplastic disorders. *American Journal of Psychiatry*; 2010; 167:9: 1039-48.
7. González-Valcárcel J, R. M. Diagnóstico diferencial en la encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA. *Neurología*, 2010; 25: 409-413.
8. Graus F, S. A. Neuronal surface antigen antibodies in limbic encephalitis clinical-immunologic associations. *Neurology*, 2008; 71: 930-936.

Otros:

- Julia Rodríguez Millán, Eva Garnica de Cos, Pablo Malo Ocejo. Psicosis parece, encefalitis es (o un caso de inicio con síntomas psiquiátricos en una encefalitis límbica). *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq.*, 2014; 34 (122), 375-382.
- D. Plata Ariza, C.L, Peñalver Paolini, A. Marin Toribio, y cols. Encefalitis límbica: Infecciones, síndromes paraneoplásicos y enfermedades autoinmunes. Congreso SERAM 2012. Póster S-1248.