

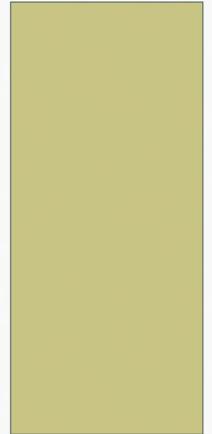
# DEPRESIÓN Y SÍNTOMAS PSICÓTICOS ¿DÓNDE ESTÁ LA CAUSA?

Virginia Naranjo Velasco

FEA de Medicina Interna

Hospital Universitario de Jerez de la Frontera

SADEMI- 10 de noviembre 2021





## Servicio de Urgencias Hospitalarias

### Motivo de consulta:

- Trastorno del comportamiento
- Desconexión del medio
- Déficit puntuales de memoria

### Antecedentes personales:

Mujer. 72 años. Sin alergias medicamentosas ni hábitos tóxicos. Hipertensión arterial. Dislipemia. Síndrome depresivo.

Amlodipino 5 mg y bisoprolol 5 mg(desayuno), simvastatina 20 mg (cena), escitalopram 10 mg ( desayuno) y lorazepam 1 mg ( antes de dormir).



# Servicio de Urgencias Hospitalarias

☐ Enfermedad actual:



- Depresión
- Alucinaciones

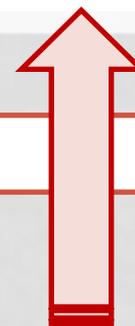


○ Psiquiatra

- Tx movimiento
- Tx lenguaje
- Tx memoria



○ Neurólogo



TAC  
cráneo

Analítica

¿Qué sospecha clínica se plantearía inicialmente y cuál sería su actitud?

- A. Posiblemente todo esté en el contexto de una ENFERMEDAD PSIQUIÁTRICA, solicitaría valoración por el psiquiatra de guardia.
- B. Posiblemente se trate de un EFEECTO ADVERSO MEDICAMENTOSO, indicaría retirada del fármaco.
- C. Podría ser el debut de una DEMENCIA TIPO ALZHEIMER O CUERPOS DE LEWY. Alta y derivación a consulta de neurología para estudio.
- D. A pesar de NO tener una CLARA SOSPECHA CLÍNICA, consideraría que debe ingresar para estudio.

¿Qué sospecha clínica se plantearía inicialmente y cuál sería su actitud?

- A. Posiblemente todo esté en el contexto de una ENFERMEDAD PSIQUIÁTRICA, solicitaría valoración por el psiquiatra de guardia.
- B. Posiblemente se trate de un EFEECTO ADVERSO MEDICAMENTOSO, indicaría retirada del fármaco.
- C. Podría ser el debut de una DEMENCIA TIPO ALZHEIMER O CUERPOS DE LEWY. Alta y derivación a consulta de neurología para estudio.
- D. A pesar de NO tener una CLARA SOSPECHA CLÍNICA, consideraría que debe ingresar para estudio.



# Ingreso en Neurología

## □ Anamnesis:



- Depresión
- Alucinaciones



○ Psiquiatra



- Tx movimiento
- Tx lenguaje
- Tx memoria



○ Neurólogo



### En los periodos intercrisis:

- ✓ Comportamiento normal
- ✓ IABVD + IAIVD
- ✓ Control del dinero
- ✓ Amnesia de los episodios



## Ingreso en Neurología

---

### Exploración:

Desorientada en T/E. Discurso incoherente con déficit de memoria reciente. Resto de exploración: anodina.

### Pruebas complementarias:



¿Qué pruebas solicitaría inicialmente en este contexto clínico?

Estudio analítico en sangre (calcio, fósforo, magnesio, tóxicos, metales, serología).

Autoinmunidad básica + ac onconeuronales y ac contra superficie neuronal- proteínas sinápticas en sangre periférica.

Cultivo, serología-PCR, citología y ac neuronales en LCR

EEG, RM cráneo, Fototest.



## Ingreso en Neurología

---

### Resultados del LCR:

- 6 células ( 80% Mononuclear)
- Glucosa 74 mg/dl (glucemia capilar 90 mg/dl)
- Proteínas 23 mg/dl ( sangre 65 g/dl)
- ADA 2 UI/L

A la espera de resultados ¿Qué tratamiento consideraría el más recomendado?

- A. Anticomiciales +/- aciclovir
- B. Anticomiciales +/- antibióticos
- C. Anticomiciales +/- corticoides e Inmunoglobulinas.
- D. Ninguno de los anteriores, probaría con un inhibidor de la acetilcolinesterasa y antipsicóticos.

A la espera de resultados ¿Qué tratamiento consideraría el más recomendado?

A. Anticomiciales +/- aciclovir

B. Anticomiciales +/- antibióticos

C. Anticomiciales +/- corticoides e Inmunoglobulinas.

D. Ninguno de los anteriores, probaría con un inhibidor de la acetilcolinesterasa y antipsicóticos.



## Ingreso en Neurología

### □ Resultados de todas las pruebas complementarias:

- **Fondo de ojo:** normal.
- **Fototest:** 22 (bajo, "rango de demencia")
- **Analítica:** VSG 48 mm/h, GOT 55U/l, GPT 57 U/l, GGT 196U/L , FA154U/l,LDH 360 U/l.\*\*
- **Tóxicos:** normales, excepto BDZ.
- **Serologías (VHA, VHB, VHC, VIH, sífilis, E.Lyme):** negativas
- **LCR (PCR virus- micobacterias, gram, cultivo, 14-3-3):** negativas.
- **Marcadores tumorales:**
- **EEG:** trazado con actividad de fondo lenta y ondas rasgo delta generalizadas. Signos compatibles con afectación cerebral difusa.
- **RMN:** discreto agrandamiento ventricular y de los espacios subaracnoideos.
- **TAC:**
  - =>Cuello: nódulos tiroideos bilaterales e hipodensos. En LD uno 2-3 cms
  - =>Tórax: sin hallazgos reseñables.
  - =>Abdomen: adenopatías de 1-2 cm retroperitoneales, para-aórticas. Conglomerado adenopático en hilio hepático de 8-9 cms, sin visualización de vesícula biliar. Aplastamiento de L3.



## Ingreso en Neurología

### □ Resultados de todas las pruebas complementarias:

- **Fondo de ojo:** normal.
  - **Fototest:** 22 (bajo, "rango de demencia")
  - **Analítica:** VSG 48 mm/h, GOT 55U/l, GPT 57 U/l, GGT 196U/L , FA154U/l,LDH 360 U/l.\*\*
  - **Tóxicos:** normales, excepto BDZ.
  - **Serologías (VHA, VHB, VHC, VIH, sífilis, E.Lyme):** negativas
  - **LCR (PCR virus- micobacterias, gram, cultivo, 14-3-3):** negativas.
  - **Marcadores tumorales:**
  - **EEG:** trazado con actividad compatible con afectación
  - **RMN:** discreto agrandamiento
  - **TAC:**
    - =>Cuello: nódulos tiroideos bilaterales
    - =>Tórax: sin hallazgos reseñables
    - =>Abdomen: adenopatías de cadena axilar y meso-adenopático en hilio hepático de L3.
- \*Alfa-feto: 241 ng/ml
  - \*CEA: 12.15ng/ml
  - \*CA 19.9: 297.6 U/ml
  - \*CA 15.3: 69.06 U/ml
  - \*CA 125: 308 U/ml
  - \*Enolasa: 36.18 ng/ml
  - \*B2- micro: 2.7 ng/ml
- o delta generalizadas. Signos  
subaracnoideos.  
2-3 cms  
aórticas. Conglomerado  
vesícula biliar. Aplastamiento



## Ingreso en Neurología

---

### Evolución clínica:

- La paciente continuaba confusa, desorientada, con crisis motoras aisladas que habían cedido parcialmente a los FAE (levetiracetam 500 mg/12h).
- Ante los hallazgos de la TAC y los marcadores tumorales, deciden su traslado a Medicina Interna para completar su estudio.

En este momento, ¿ cuál de entre los siguientes diagnósticos consideraría más probable?

- A. Síndrome paraneoplásico secundario a un primario de tiroides.
- B. Afectación meníngea secundaria a neoplasia linfoproliferativa.
- C. Primario desconocido en estadio avanzado con metástasis ósea (L3) y diseminación leptomeníngea.
- D. Ninguna de las anteriores.

En base a ello, ¿ qué actitud tomaría ?

- A. Colangio-RM hepática +/- TAC pélvico.
- B. PAAF/biopsia de nódulo tiroideo.
- C. PIC a Hematología para estudio de síndrome linfoproliferativo.
- D. PAAF/biopsia del cuerpo vertebral de L3.

En base a ello, ¿ qué actitud tomaría ?

A. Colangio-RM hepática +/- TAC pélvico.

B. PAAF/biopsia de nódulo tiroideo.

C. PIC a Hematología para estudio de síndrome linfoproliferativo.

D. PAAF/biopsia del cuerpo vertebral de L3.



## Traslado a Medicina Interna

---

### Colangio-RM:

«Vesícula biliar con importante distensión y masa sólida intraluminal de 7x6x5 cms. Asocia conglomerados adenopáticos a nivel del hilio que infiltra hígado. Adenopatía en retroperitoneo. Vías biliares y páncreas anodinos. »

**Conclusión: neoplasia vesicular con infiltración hepática.**

### PAAF hilio hepático:

«Presencia de células neoplásicas. Hallazgos citológicos indicativos de metástasis ganglionar de adenocarcinoma. »



## Traslado a Medicina Interna

### LCR:

« Frotis escasamente celular negativo para células malignas. »

### Anticuerpos (onconeuronales, ac contra proteínas sinápticas):

« Negativos. Tanto en SP como en LCR. »

### Autoinmunidad básica:

- **ANA: positivos.** Patrón homogéneo y citoplasmático ( granular fino), cromatina positiva. Título: > 1/1280.
- Anti-DNA, ENAs, Anti-Ro, Anti-La, anticardiolipinas, antibeta2-glicoproteínas, perfil celíaco: negativos.

## Con todos los resultados, ¿ qué plantearía?

- A. PIC a Oncología y Psiquiatría, asumiendo que son procesos independientes.
- B. Posible encefalitis paraneoplásica, derivaría a Oncología para tratamiento QT que, presumiblemente, mejorará el cuadro.
- C. No podemos hablar de una afectación central paraneoplásica dado que los ac onconeuronales son negativos. Deberíamos investigar si la afectación cerebral es secundaria a alguna EAS previamente existente y desconocida hasta la fecha, dado el elevado título de los ANA.
- D. Lo más probable es que se trate de una demencia por cuerpos de Lewy, y la neoplasia haya sido un hallazgo en este estudio. Trataría con inhibidores de la colinesterasa y antipsicóticos y re-evaluaría al paciente a los tres meses.

## Con todos los resultados, ¿ qué plantearía?

- A. PIC a Oncología y Psiquiatría, asumiendo que son procesos independientes.
- B. Posible encefalitis paraneoplásica, derivaría a Oncología para tratamiento QT que, presumiblemente, mejorará el cuadro.
- C. No podemos hablar de una afectación central paraneoplásica dado que los ac onconeuronales son negativos. Deberíamos investigar si la afectación cerebral es secundaria a alguna EAS previamente existente y desconocida hasta la fecha, dado el elevado título de los ANA.
- D. Lo más probable es que se trate de una demencia por cuerpos de Lewy, y la neoplasia haya sido un hallazgo en este estudio. Trataría con inhibidores de la colinesterasa y antipsicóticos y re-evaluaría al paciente a los tres meses.



## Traslado a Oncología

### □ Evolución:

Finalmente, la paciente se trasladó a Oncología para iniciar tratamiento quimioterápico en el contexto de probable encefalitis autoinmune secundaria a neoplasia de vesícula biliar.

Tras el primer ciclo con cisplatino + gemcitabina experimentó una mejoría espectacular.



8 ciclos.  
TAC: RP  
Suspende QT



Sin QT.  
TAC: progresión  
2ªL. Gencitabina



Ingreso.  
Perforación VB



TAC: progresión  
3ªL: capecitabina



TAC: progresión  
1ªL: Cispla+gencita



TAC: RP

Asintomática

# ENFERMEDADES AUTOINMUNES

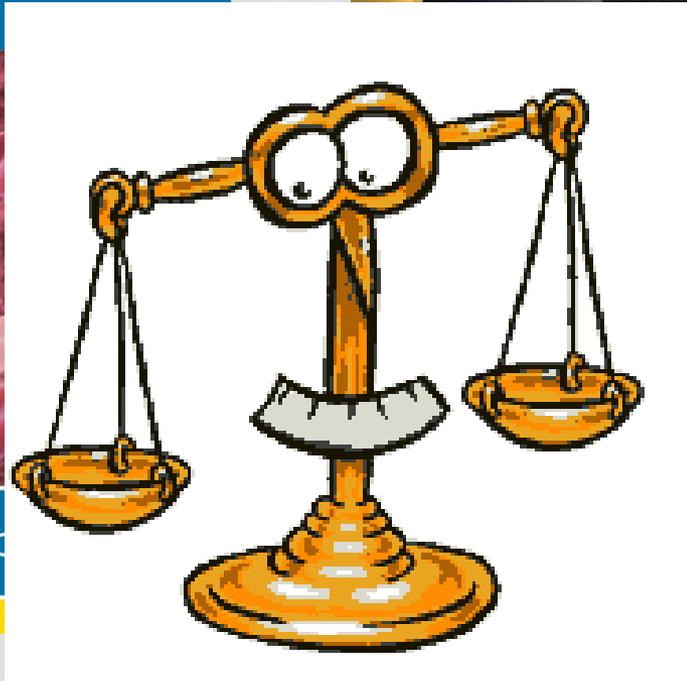
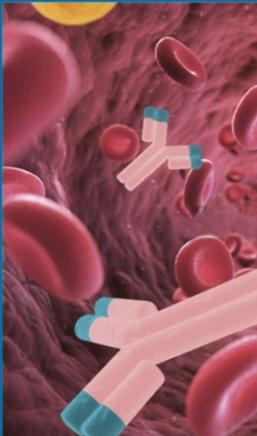
R. Cervera • G. Espinosa • M. Ramos •  
J. Hernández-Rodríguez • M.C. Cid

## Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

*Diagnóstico y Tratamiento*

5.ª EDICIÓN

GUÍAS CLÍNICAS



# ENCEFALITIS AUTOINMUNE

- No debemos olvidar que un conjunto de síntomas psiquiátricos, pueden ser el debut de una enfermedad orgánica.
- Las encefalitis obligan a un amplio diagnóstico diferencial: no orgánica, infecciosa, tóxico-metabólicas, vasculares, neoplásicas, desmielinizantes...
- Las encefalitis autoinmunes deben sospecharse tras descartar causas infecciosas y obligan al despistaje de neoplasias ( pulmón, ginecológicas), encefalitis paraneoplásicas.

# ENFOQUE DIAGNÓSTICO

## - SD. NEUROLÓGICO SUBAGUDO PROGRESIVO-

NO  
ORGÁNICO

ORGÁNICO

- **Diagnóstico de exclusión.**
- Referido a las enfermedades
  - Depresión
  - Tx conversivos
  - Tx bipolar
  - Psicosis: esquizofrenia
  - Abuso de sustancias

- Infección
- Tóxico/metabólica
- Trastorno vascular
- Neoplásica
- Desmielinizante/inflamatorio

# DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

## INFECCIÓN

- **Virus**
- VHS
- VVZ
- VH6
- VEB
- CMV
- VIH
- Enterovirus
- Arbovirus

- **Bacterias**
- Listeria
- Bartonella
- Mycoplasma
- Rickettsia

- **Fúngicas**
- Criptococo
- Histoplasmosis

- **E. Espiroquiales**
- Sífilis
- Enf. Lyme
- Leptospirosis

- **Otras**
- TBC
- Creutzfeldt-Jakob
- E. Whipple

## TÓXICO/ METABÓLICA

- Alcohol + otros
- E. Wernicke
- Sd. Neuroléptico-maligno

## TX VASCULAR

- Sd. Leucoencefalopatía
- Angiitis 1ª o 2ª
- E. Behcet
- Sd. Susac

# DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

## NEOPLÁSICAS

- Metástasis leptomenínges
- Glioma difuso
- Linfoma SNC

## DESMIELINIZANTE /INFLAMATORIA

- Esclerosis Múltiple
- Neuromielitis óptica
- ADEM
- Neurosarcoidosis

### ADEM: Encefalomiелitis diseminada aguda.

- Enfermedad inflamatoria desmielinizante que suele desarrollarse tras procesos infecciosos (+ virales) o vacunaciones.
- Probable tx autoinmune secundario a una reacción cruzada entre los AC antivirales y los AG de la mielina.
- Clínica: proceso vírico \* → síntomas neurológicos multifocales (déficit motor/sensorial), cefalea, fiebre, vómitos, confusión, psicosis, somnolencia, coma. \*\*Formas variantes: hemorrágica, afectación exclusiva del SNP.
- Diagnóstico: Clínico + Neuroimagen (RM lesiones SB+SG)\*\* + LCR (pleocitosis linfo + protes)
- Tratamiento: aciclovir + cortis + Igs → Ciclofosfamida, plasmaféresis.
- DD: EM, Infecciosa, sarcoidosis, vasculitis, sd behcet.

# ENCEFALITIS AUTOINMUNE

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

**Posible  $\geq 3$**

**Comienzo subagudo**

- Tx de memoria
- Tx conciencia/convulsiones
- Síntomas psiquiátricos

1

**- Nuevas convulsiones o alt EEG**

- Pleocitosis LCR (> 5 cells)
- RMN encefalitis

1

**Exclusión de otras alternativas**

1

**Definitiva**

**Posible + RMN**

**Posible + AC**

La negatividad de los mismos, no excluye el diagnóstico

## **A. Criterios diagnósticos de encefalitis**

1. Encefalopatía (alteración del nivel de conciencia > 24 h, incluye somnolencia, y/o cambios conductuales)
2. Dos o más de los siguientes:
  - a) Fiebre o historia de fiebre
  - b) Crisis epilépticas o signos neurológicos focales.
  - c) Pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR) (> 4 cel/ $\mu$ L)
  - d) EEG sugerente de encefalitis, (enlentecimientos inespecíficos, ondas periódicas, actividad epileptiforme) que no se atribuyan a otra causa
  - e) Alteraciones en las neuroimágenes sugerente de encefalitis (anormalidades del parénquima cerebral de inicio reciente)

## **B. Criterios diagnósticos para encefalitis autoinmune (posible)**

Debe cumplir los 3 criterios

1. Perfil subagudo < 3 meses de evolución:  
Déficit en la memoria de trabajo, alteración del estado mental o síntomas psiquiátricos
2. Al menos uno de los siguientes:
  - a) Nuevos hallazgos focales del SNC
  - b) Crisis epilépticas no explicadas por epilepsia antigua
  - c) Pleiocitosis del LCR > 4 cel/ $\mu$ L.
  - d) RM de cerebro sugerente de encefalitis (hiperintensidad en T2 o flair de lóbulo temporal medial, compromiso multifocal de sustancia gris, blanca o ambas compatible con desmielinización o inflamación) (Figura 1)
3. Exclusión de otras causas

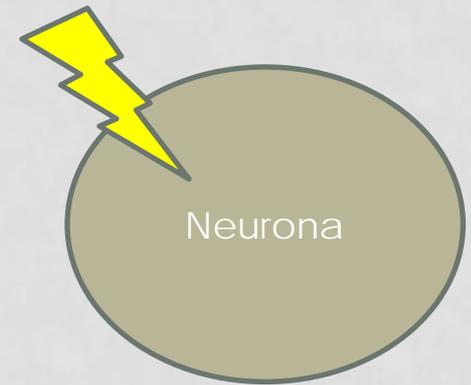
## **C. Criterios diagnósticos para encefalitis límbica definitiva**

Debe cumplir los 4 criterios (pueden ser 3 más la presencia de anticuerpos antineuronales o anti onconeurales)

1. Perfil subagudo < 3 meses de evolución:  
Déficit en la memoria de trabajo y corto plazo, síntomas psiquiátricos, crisis epilépticas
2. RM de cerebro con hiperintensidad en T2 o Flair restringido al lóbulo temporal medial bilateral
3. Al menos uno de los siguientes:
  - a. Pleiocitosis del LCR > 4 cel/ $\mu$ L
  - b. EEG con actividad lenta o epiléptica en los lóbulos temporales
4. Exclusión de otras causas

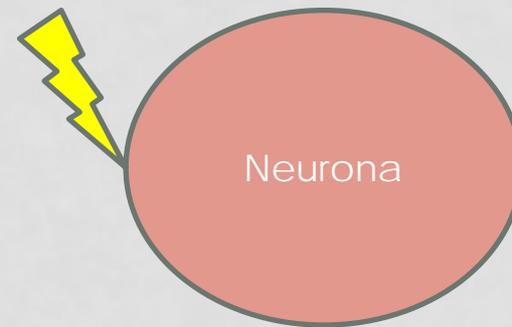
# SÍNDROMES ESPECÍFICOS ASOCIADOS A ANTICUERPOS ONCONEURONALES

- **Anti-Hu(ANNA-1)** encefalomiелitis (pulmón)  
- Clínica: neuropatía sensorial
- **Anti-Ri (ANNA-2):** Síndrome opsoclonus-mioclono
- **Anti-YO (PCA-1).**
- **Anti-Ma (1/2)** encefalomiелitis (ca.testicular)
- **Anti- CRMP5** (pulmón, timoma)  
- Clínica: ataxia cerebelosa
- **Anti- fisisina:** Síndrome de persona rígida (Ac antifisina + antiGAD)



# SÍNDROMES ESPECÍFICOS DE ENCEFALITIS AUTOINMUNE

- Encefalitis anti- **NMDA**
- Encefalitis anti- **LGI1**
- Anti-**AMPA** encefalitis receptor
- Anti**GABA-A**-encefalitis
- Anti**GABA-B**-encefalitis
- Anti-**Caspr2**
- Anti-**IgLON5**
- **DPPX** asociada



# ENCEFALITIS AUTOINMUNE

## TRATAMIENTO

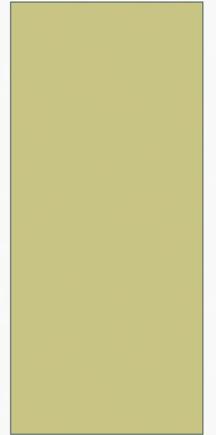
- El tratamiento son: bolos de metilprednisolona, inmunoglobulinas, inmunosupresores y eliminar el tumor ( cirugía/ quimioterapia).
- 1º Línea:
  - Bolos de Metilprednisolona 1g/dia durante cinco dias
  - Inmunoglobulinas G intravenosa 400 mg / kg día durante cinco días
  - Plasmaféresis
- 2º Línea:
  - Rituximab (375 mg / m<sup>2</sup> semanales durante cuatro semanas, o 1 g dos veces con dos semanas de diferencia)
  - Ciclofosfamida (750 mg / m<sup>2</sup> mensuales durante cuatro a seis meses dependiendo de los resultados)
- Pronóstico:
  - Deterioro neurológico/muerte
  - Recuperación espontánea
  - Si supervivencia: riesgo de recidiva

# ENFOQUE TERAPÉUTICO

- ❖ El uso de terapia Inmunosupresora no debe esperar al diagnóstico de cáncer ni a los anticuerpos, siempre que se haya descartado una etiología infecciosa y no existan contraindicaciones.
- ❖ No existen estudios controlados. La mejor oportunidad para estabilización o mejoría es la identificación y tratamiento temprano del tumor, si existe, junto al uso de IS
- ❖ En contraste con la encefalitis paraneoplásica, los síndromes de encefalitis autoinmunes no tumorales, son más sensibles al tratamiento.
- ❖ La respuesta al tratamiento puede ser lenta y debe basarse en la evaluación clínica ya que los títulos de AC no se correlacionan con la actividad de la enfermedad.

# DEPRESIÓN Y SÍNTOMAS PSICÓTICOS ¿DÓNDE ESTÁ LA CAUSA?

ENCEFALITIS AUTOINMUNE PARANEOPLÁSICA  
SECUNDARIO A  
UN ADENOCARCINOMA DE VESÍCULA BILIAR.



# BIBLIOGRAFIA

[https://www-uptodate-com.bvsspa.idm.oclc.org/contents/paraneoplastic-and-autoimmune-encephalitis?search=encefalitis+autoimmune&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www-uptodate-com.bvsspa.idm.oclc.org/contents/paraneoplastic-and-autoimmune-encephalitis?search=encefalitis+autoimmune&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1)

Broadley J, Seneviratne U, Beech P, Buzzard K, Butzkueven H, O'Brien T, Monif M. Prognosticating autoimmune encephalitis: A systematic review. *J Autoimmun.* 2019 Jan;96:24-34. doi: 10.1016/j.jaut.2018.10.014. Epub 2018 Oct 26. PMID: 30595145.

Nosadini M, Mohammad SS, Ramanathan S, Brilot F, Dale RC. Immune therapy in autoimmune encephalitis: a systematic review. *Expert Rev Neurother.* 2015;15(12):1391-419. doi: 10.1586/14737175.2015.1115720. Epub 2015 Nov 24. PMID: 26559389.

**Aunque no os veo, se que estais ahí!!!**



**GRACIAS A TOD@S!!!**