

*revista de
experiencias
clínicas y neurociencias*



Diagnóstico clínico temprano de la Encefalitis Anti-Receptor NMDA: Serie de casos y revisión bibliográfica

Victoria Carla Fernández¹, Nicolás Alonso², Guido De Marco²,
Luciana Melamud¹, Andrés María Villa²

1. Sección de Neuroinmunología y Electrofisiología. Servicio de Neurología. Hospital JM Ramos Mejía. Buenos Aires, Argentina.

2. Servicio de Salud Mental y Psiquiatría. Hospital JM Ramos Mejía. Buenos Aires, Argentina.

Autor correspondiente: Guido De Marco, E-mail: drguidodemarco@gmail.com

Resumen

Las encefalitis autoinmunes comprenden un grupo de patologías descritas en las últimas dos décadas que se caracterizan por síntomas neuropsiquiátricos de instalación subaguda y son mediadas por anticuerpos dirigidos contra proteínas de la membrana neuronal. La encefalitis mediada por anticuerpos contra el receptor NMDA de glutamato constituye, dentro de este grupo, un cuadro particular dado que la expresión clínica está dominada por síntomas psiquiátricos que suelen presentarse en el debut de la enfermedad.

Describimos cinco casos de encefalitis anti NMDA en seguimiento en los últimos cuatro años en un hospital público de la Ciudad de Buenos Aires, Argentina y revisamos la literatura. Enfatizamos la descripción clínica y semiológica de los síntomas psiquiátricos de presentación, puesto que estos llevan al primer contacto del paciente con el sistema de salud. Dada la dificultad en nuestro medio para realizar la determinación de los autoanticuerpos, resulta importante reconocer clínicamente la patología a fin de establecer un diagnóstico presuntivo precoz y no demorar el inicio de terapia inmunosupresora, asegurando a los pacientes un mejor pronóstico.

Palabras claves: Encefalitis autoinmunes - NMDA - Neuropsiquiatría - Diagnóstico temprano.

Abstract

Autoimmune encephalitis refers to a group of pathologies described in the last two decades, characterized by neuropsychiatric symptoms of subacute presentation, mediated by antibodies directed against neuronal membrane proteins. Within this group, encephalitis mediated by antibodies against the NMDA receptor of glutamate is a particular clinical entity, given that its expression is dominated by psychiatric symptoms that usually occur at the onset of the disease. In this paper we describe five cases of NMDA encephalitis in adult patients followed up in the last four years in a public hospital in the City of Buenos Aires, Argentina. We also include a review of the current literature. We emphasize the clinical description of the psychiatric symptoms of presentation, since these lead to the patient's first contact with the health system. Given the difficulty in our environment to implement the determination of autoantibodies, the ability to clinically recognize this pathology becomes paramount to establish an early preliminary diagnosis and not to delay immunosuppressive therapy, thus allowing for a better prognosis.

Key words: Autoimmune encephalitis - NMDA - Neuropsychiatry - Early diagnosis.

Introducción

El término encefalitis implica un compromiso inflamatorio grave del sistema nervioso central (SNC) que puede deberse a múltiples etiologías. Clínicamente se presenta con compromiso del estado de conciencia, déficits focales, síntomas cognitivos y crisis epilépticas. Dentro de este grupo encontramos a las encefalitis autoinmunes (EA), aquellas cuyo mecanismo fisiopatogénico está mediado por autoanticuerpos dirigidos contra proteínas de membrana expresadas en células neuronales e involucradas en la neurotransmisión. En la última década, el descubrimiento y la descripción de estas patologías han tenido un crecimiento exponencial.

La encefalitis por receptores anti-N-metil-d-aspartato (NMDA) es una enfermedad autoinmune identificada inicialmente como un síndrome paraneoplásico en mujeres jóvenes con teratomas ováricos. Aunque se han publicado algunos informes de casos de encefalitis en pacientes con teratoma ovárico desde 1997, Josep Dalmau y colegas establecieron una asociación definitiva entre los anticuerpos anti-receptor de NMDA y la encefalitis en 2007 (1). Desde entonces, se han publicado varios informes y series de casos, estudios multicéntricos y otros estudios.

En hasta el 80% de los casos, los psiquiatras son los primeros médicos en contactar a estos pacientes debido a la presentación prominente de síntomas conductuales, afectivos y psicóticos (2-4).

Objetivos

El objetivo de este estudio es describir la presentación clínica de la encefalitis NMDA, con especial énfasis en los síntomas psiquiátricos que deben conducir a la sospecha temprana de una posible etiología autoinmune al enfrentarnos a un primer episodio psicótico. Un diagnóstico oportuno permite intervenciones terapéuticas tempranas que posiblemente tendrán un profundo efecto en el éxito de la inmunoterapia y parece mejorar los resultados. Además, revisaremos los criterios diagnósticos de esta entidad y su tratamiento.

Métodos

Se realizó una revisión retrospectiva de historias clínicas de pacientes con diagnóstico de encefalitis anti-NMDA que presentaron seguimiento en el Hospital General de Agudos J. M. Ramos Mejía de la ciudad de Buenos Aires. Describimos una serie de cinco casos presentados desde 2013 a 2017. En cuatro de ellos el diagnóstico se confirmó por la presencia de anticuerpos anti-NMDA en el suero. En el restante, el diagnóstico fue clínico dada la imposibilidad de realizar la determinación de anticuerpos.

Posteriormente, realizamos una revisión bibliográfica que utilizó el término mesh "Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis" y sus sinónimos en LILACS y Cochrane. También realizamos la búsqueda en Pubmed mediante texto libre: "anti-n-methyl-d-aspartate AND psychiatry", "anti-n-methyl-d-aspartate AND psychiatric", "anti-n-methyl-d-aspartate AND diagnosis", "anti-n-methyl-d-aspartate AND catatonia", "anti-n-methyl-d-aspartate" AND treatment.

Resultados

La serie quedó constituida por 5 pacientes (ver Tabla 1). 4 mujeres y un varón. Las edades al momento de inicio fueron de entre 12 y 25 años. En cuanto a los síntomas de presentación, todos los pacientes presentaron algún tipo de sintomatología psiquiátrica, siendo las más frecuentes: conducta desorganización conductual 3/5 pacientes, irritabilidad 3/5 y síntomas psicóticos 3/5. En dos de los cinco casos se agregaron episodios catatónicos.

Posterior o simultáneamente con los síntomas ya descritos, todos los pacientes tuvieron crisis epilépticas; 2/5 de los casos llegaron a intercurrir con status epilépticos que requirieron medidas de rescate. También en todos casos se presentaron alteraciones cognitivas como fallas en la memoria y orientación.

Tabla 1. Síntomas y signos de presentación de encefalitis anti-NMDA

			Síntoma inicial	Síntomas cognitivos - Dominios	Movimientos anormales	Crisis epilépticas	Compromiso autonómico
1	F	25	Irritabilidad. Impulsividad. Síntomas psicóticos. Crisis de angustia	Orientación - Memoria	No	Status epiléptico super refractario	Sí
2	M	19	Crisis epilépticas generalizadas. Desorganización conductual. Síntomas psicóticos.	Funciones ejecutivas - Lenguaje	Diskinesias oromandibulares. Catatonia	Status epiléptico	Sí
3	F	18	Crisis epilépticas generalizadas. Desorganización conductual. Irritabilidad.	Orientación	No	Crisis tónico clónicas generalizadas	No
4	F	16	Cefalea. Crisis epilépticas generalizadas. Irritabilidad.	Memoria de trabajo	No	Crisis tónico clónicas	No
5	F	12	Desorganización conductual. Irritabilidad. Síntomas psicóticos.	Memoria	Catatonia	Crisis tónico clónicas	No

F: mujer; M: hombre.

Tabla 2. Exámenes complementarios

	LCR	Resonancia magnética	Electroencefalograma	Anticuerpo	Suero	LCR
1	Normal	Lesiones puntiformes hiperintensas en T2 y FLAIR en sustancia blanca bihemisférica subcortical y periventricular	Actividad lenta difusa	Anti-NMDA	NEG	POS
2	Pleocitosis	Normal	Actividad lenta difusa con mayor compromiso frontotemporal bilateral	NR	X	X
3	Normal	Lesiones puntiformes hiperintensas en T2 y FLAIR en sustancia blanca bihemisférica subcortical	Ondas lentas en región temporal derecha	Anti-NMDA	POS	NR
4	Normal	Normal	NR	Anti-NMDA	POS	NR
5	Aumento de proteínas	Normal	Normal	Anti-NMDA	POS	NR

NR: No realizado. POS: Positivo. NEG: Negativo.

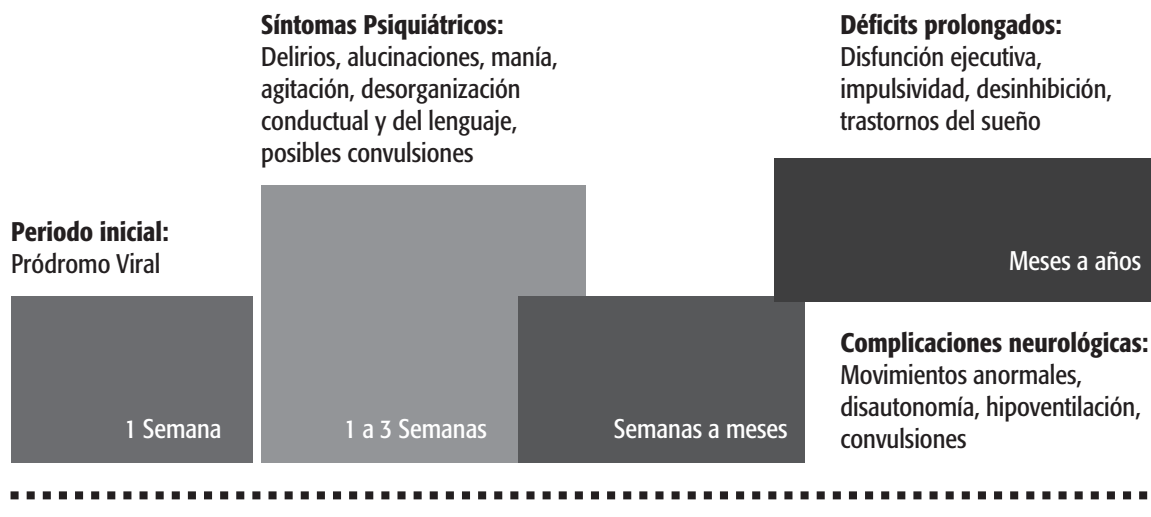
Discusión

Epidemiología

La encefalitis mediada por anticuerpos contra el receptor NMDA de glutamato se conoce desde 2007. La primera descripción publicada por Dalmau et al. incluyó doce casos de mujeres jóvenes que desarrollaron síntomas psiquiátricos subagudos, amnesia, convulsiones, movimientos anormales y estado de conciencia comprometido. Todos presentaron anticuerpos dirigidos contra la subunidad N1 del receptor NMDA expresado en neuronas del hipocampo en suero o fluido cerebrospinal (CSF). Once de ellos tenían teratomas ováricos (1).

A partir de esta descripción inicial, el número de casos reportados ha aumentado exponencialmente en los últimos diez años.

Si bien la información sobre la encefalitis anti-NMDA es escasa, estudios recientes estiman su prevalencia en 0.6/100.000. De hecho, entre pacientes jóvenes evaluados en un centro de referencia para encefalitis infecciosas en California (el *California Encephalitis Project*) la frecuencia de esta entidad sobrepasa a las causas virales (5). Su asociación con tumores, clásicamente teratomas ováricos en mujeres jóvenes o tumores testiculares de células germinales en hombres ocurre hasta en el 50% de los casos, aunque este porcentaje varía según la edad del paciente, siendo más alto entre la segunda y la tercera década y dis-

Figura 1. Evolución temporal de los signos y síntomas de la encefalitis NMDA

Modificado de Graus et al 2016 (9).

minuyendo con edad (6). La asociación con otras neoplasias es infrecuente, por lo que los expertos sugieren que la búsqueda sistemática de neoplasmas ocultos mediante TC, tomografía por emisión de positrones (PET) u otros métodos no sería necesaria en estos casos (7).

Clinica

La presentación clínica clásica de la encefalitis anti-NMDAR incluye cuatro etapas:

Un período inicial, observado en aproximadamente el 70% de los pacientes (6), que generalmente incluye síntomas prodrómicos gripales, síntomas gastrointestinales o fiebre que puede durar hasta 1 semana.

Una fase de síntomas psiquiátricos predominantes, que puede durar de 1 a 3 semanas, caracterizada principalmente por sintomatología pleomórfica: insomnio, delirios, alucinaciones, manía, agitación y desorganización del comportamiento. Por lo general, se acompaña de convulsiones focales o generalizadas y compromiso cognitivo, que afecta principalmente a la memoria anterógrada y el lenguaje (ecolalia, perseverancia, afasia y mutismo).

En tercer lugar, hay una fase caracterizada por sintomatología neurológica prominente, como movimientos anormales, disminución de la conciencia y disautonomías que pueden durar de semanas a meses, con la posible necesidad de cuidados intensivos.

Finalmente, los síntomas neurocognitivos pueden persistir, siendo alguna forma de deterioro de la memoria el déficit cognitivo más comúnmente reportado, seguida de la disfunción ejecutiva, la velocidad de procesamiento, las dificultades visuoespaciales y del lenguaje, entre otros (8).

Una vez que el tratamiento inmunosupresor se ha establecido de manera oportuna -ya sea por corticoides intravenosos, inmunoglobulina humana (IgIV) o plasmáferesis-, la evolución de estos pacientes suele ser favorable o con secuelas residuales mínimas, aunque hay descripciones de resultados fatales en hasta 4% de los casos, principalmente debido al compromiso autonómico (6). Esto dependerá en gran medida del diagnóstico precoz y el inicio de la inmunoterapia y la eliminación de la masa tumoral si está presente.

Diagnóstico

En 2016, Graus y otros expertos (9) 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 (10). 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 accesibles, como es el caso en nuestro país.

Además, el uso de la respuesta a la inmunoterapia como un criterio de diagnóstico tampoco sería práctico, ya que la información no está disponible al comienzo del cuadro clínico, e incluso muchos pacientes pueden no responder a tales terapias. Así, a través de un proceso de redacción de criterios con revisión por pares en EA, el documento propone tres niveles de evidencia clínica que permitirían la detección temprana de síntomas de encefalitis: posible, probable (que se basan en el estándar de evaluación y pruebas complementarias) y definitivo (que requiere la determinación de anticuerpos).

Figura 2. Criterios diagnósticos para la encefalitis NMDA probable**Encefalitis
anti NMDA
probable****1- Inicio rápido (menos de 3 meses) de al menos 4 de los 6 grupos de síntomas principales siguientes:**

- Comportamiento anormal (psiquiátrico) o disfunción cognitiva.
- Disfunción del habla (habla apresurada, reducción verbal, mutismo).
- Convulsiones.
- Trastorno de movimiento, disquinesias, o rigidez/posturas anormales.
- Disminución del nivel de conciencia.
- Disfunción autonómica o hipoventilación central.

2- Por lo menos 1 de los siguientes resultados de los estudios de laboratorio:

- EEG anormal (actividad lenta difusa focal o desorganizada, actividad epiléptica o signos cepillo delta-extreme).
- LCR con pleocitosis o bandas oligoclonales.

3- Exclusión razonable de otros trastornos

- El diagnóstico también puede hacerse en presencia de 3 de los grupos de síntomas anteriores acompañados por un teratoma sistémico.

Los autores consideraron que un paciente sufre una posible EA si presenta una encefalitis reciente con inicio subagudo (menos de 3 meses) del déficit de la memoria de trabajo, alteración del estado mental o síntomas psiquiátricos; acompañado por al menos 1 de los siguientes: nuevos signos focales del sistema nervioso central, convulsiones no explicadas por un trastorno convulsivo conocido previamente, pleocitosis, características de la resonancia magnética sugestiva de encefalitis, con una razonable exclusión de causas alternativas.

En cuanto a los hallazgos de las pruebas complementarias específicamente descritas en la encefalitis anti-NMDAR, la RMN del encéfalo puede ser normal en el 50% de los casos o mostrar una señal aumentada en la secuencia T2 / FLAIR a nivel de corteza frontobasal, hipocampo, ganglios basales y tronco encefálico. Incluso se describen lesiones con apariencia desmielinizante. Estos cambios suelen ser sutiles y transitorios (11). El EEG es generalmente patológico, mostrando una disminución difusa del trazado (patrón encefalopático) o actividad epileptiforme. Se ha descrito un patrón específico de encefalitis anti-NMDAR llamado “*extreme delta brush*”, caracterizado por una actividad de base lenta, en el rango delta (1-3 Hz) sobre el cual una actividad rápida en el rango beta (13-30 Hz) (12). El LCR suele ser patológico y muestra pleocitosis e hiperproteínorraquia.

Aunque estos hallazgos paraclínicos no son patognomónicos, la suma de las características clínicas distintivas respaldadas por los hallazgos en las pruebas complementarias puede ser suficiente para el diagnóstico. Es por eso que, de acuerdo con Graus et al. El diagnóstico de probable encefalitis por NMDAR puede realizarse si se cumplen los 3 criterios que se pueden observar en la figura 2. Recientemente, Kaneko et al., han establecido

que la sensibilidad y especificidad para los criterios de encefalitis probable es de 87.2% y 96.7%, respectivamente (13).

El diagnóstico de la encefalitis anti-NMDAR definitiva se realiza con la presencia de al menos uno de los 6 grupos principales de síntomas y anticuerpos anti-receptor de glutamato NMDA, después de la exclusión razonable de otros trastornos. La determinación de anticuerpos específicos debe llevarse a cabo en muestras de suero y CSF. Sin embargo, se sabe que su síntesis es intratecal, por lo que el LCR sería la muestra más sensible para su detección, e incluso puede persistir después del tratamiento con inmunoglobulina humana o plasmaféresis (8).

¿Es posible el diagnóstico clínico temprano?

Algunos autores han notado que síntomas psiquiátricos inusuales habitualmente fomentan la sospecha de un proceso autoinmune subyacente. Estos pueden incluir: delirium, síntomas catatónicos no atribuibles a un trastorno psicótico primario (especialmente si son comórbidos con delirium), amnesia anterógrada subaguda, cambios de la personalidad, edad anormal para el inicio de los síntomas, presentaciones polisintomáticas (en particular si se asocian a compromiso cognitivo y alucinaciones no auditivas), inicio abrupto o sintomatológicamente florido, progresión rápida del cuadro, clínica fluctuante que cambia durante días o semanas, o síntomas resistentes a intervenciones psiquiátricas convencionales (14). Por lo tanto, si un paciente presenta una o más de estas características, otros diagnósticos diferenciales deberían ser descartados antes de diagnosticar un trastorno psiquiátrico primario.

Recientemente, Herken y Prüss publicaron un análisis

Figura 3. Banderas amarillas y banderas rojas

Banderas amarillas	Banderas rojas
Catatonía Cefaleas Hiponatremia Disminución del nivel de conciencia Posturas o movimientos anormales Inestabilidad autonómica Déficits neurológicos focales Progresión rápida de la psicosis (a pesar de tratamiento) Presencia de otras enfermedades autoinmunes	LCR con pleocitosis linfocítica o LCR con bandas oligoclonales sin evidencia de infección Crisis comiciales Crisis distónicas faciobraquiales Sospecha de síndrome neuroléptico maligno Anormalidades en RMN (hiperintensidades mesiotemporales, patrón de atrofia) Anormalidad en EEG (ritmo lento, actividad epiléptica o cepillo delta extremo)

Modificado de Herken J & Prüss H (2017)

sis retrospectivo de una cohorte de 100 pacientes diagnosticados con EA con el objetivo de establecer el tiempo de retraso diagnóstico de estas tablas. A su vez, investigaron la presencia de signos clínicos específicos que permitieron el reconocimiento precoz de la enfermedad y la consecuente titulación de anticuerpos (15).

De esta manera, establecieron “banderas amarillas” y “banderas rojas”. Las primeras, según los autores, deberían sugerir una etiología autoinmune en las psicosis de inicio reciente e incluir a las EA en el diagnóstico diferencial. Las segundas deberían motivar invariablemente la titulación de anticuerpos antineuronales en pacientes psiquiátricos.

Las características clínicas que condujeron a la búsqueda de anticuerpos en un subgrupo de pacientes diagnosticados posteriormente con encefalitis anti-NMDA en una mayor proporción fueron: alteraciones del LCR y falta de evidencia de encefalitis infecciosa (27%), convulsiones (19%), posturas o movimientos anormales (7%), nivel reducido de conciencia (7%) y falta de mejora con el uso de antipsicóticos (7%) (15).

El mayor reconocimiento de esta entidad y el establecimiento de criterios de diagnóstico centrados en la clínica redujeron el tiempo hasta el diagnóstico, como lo demostraron Harken y Prüss, quienes establecieron que el número de días para el diagnóstico de encefalitis anti-NMDAR se redujo de forma concomitante con el aumento en la publicación de artículos relacionados: de 475 días a 40 días en promedio si las poblaciones de su cohorte se consideraron por separado en dos grupos: los diagnosticados entre 2007-2012 y 2013-2015.

En estudios de grandes cohortes de pacientes con encefalitis anti-NMDAR, 425 de 532 pacientes (80%) con un diagnóstico definitivo cumplieron con los criterios de probable encefalitis anti-NMDA de Graus et al. dentro del primer mes de inicio de los síntomas. Incluso se estimó retrospectivamente que el uso de los signos de alarma propuestos podría haber acelerado el diagnóstico aún más. Fue así como al considerar que, de forma hipotética, la documentación de una “bandera roja” en la

historia clínica de estos pacientes hubiera motivado la determinación de anticuerpos, los autores establecieron una reducción promedio en el diagnóstico de 40 a 10 días en el 75% de los pacientes con encefalitis anti-NMDAR (15).

Como vemos en nuestra serie de casos, todos los pacientes presentaron tanto “banderas amarillas” (catatonía, posturas o movimientos anormales, deterioro del sensorio, inestabilidad autonómica) como “banderas rojas” (alteraciones en el LCR, en el EEG, en RMN, crisis comiciales y sospecha de síndrome neuroléptico maligno).

Tratamiento

Inmunoterapia

El principal aspecto del tratamiento de la encefalitis anti-NMDAR es el inicio temprano del tratamiento inmunoterapéutico y la remoción del tumor en determinados casos. Como se mencionó previamente, el tamizaje para determinadas neoplasias es mandatorio. Sin embargo, la efectividad de la inmunoterapia y su efecto en el largo plazo no ha sido claramente establecida. El tratamiento de primera línea típicamente incluye el uso de corticoesteroides, inmunoglobulina y/o plasmaféresis. A pesar de que la mayoría de los pacientes tiende a mostrar una buena respuesta inicial, algunos de ellos pueden requerir un tratamiento de segunda línea, el cual puede incluir ciclofosfamida o rituximab (16).

Tratamiento neuropsiquiátrico

Aunque la inmunoterapia es la piedra fundamental del tratamiento, los psicofármacos son usados para el tratamiento sintomático, reduciendo no sólo la morbilidad sino también permitiendo que se establezca el tratamiento específico, dada que las severas alteraciones conductuales de estos pacientes podrían interferir con su adecuada administración.

El tratamiento de los síntomas psicóticos es de particular dificultad. Dado que la sintomatología psiquiátrica clásicamente aparece de forma temprana en la enfermedad, hay elevadas probabilidades de que los pacientes reciban medicación antipsicótica cuando la encefalitis anti-NMDAR podría no haber sido sospechada aún (17).

Los antipsicóticos típicos con intenso antagonismo D2 como el haloperidol pueden causar síntomas extrapiramidales (incluyendo acatisia, rigidez, distonía y temblor), y se ha visto que pueden empeorar el cuadro clínico hacia una catatonía maligna (que también podría ser una complicación de la encefalitis misma) o incluso gatillar un cuadro de síndrome neuroléptico maligno (SNM) (18). De forma consistente con un aumento en los reportes de mayor intolerancia a antipsicóticos en esta población, Lejuste et al. (19) propusieron que habría un riesgo aumentado de SNM en pacientes con encefalitis anti-NMDAR como resultado de una complicación del uso de antipsicóticos (20). Es por ello que, aunque todos los antipsicóticos deben ser usados con cautela en esta población, los pacientes se verían beneficiados del uso de antipsicóticos atípicos como la olanzapina o la quetiapina, mientras que los antipsicóticos típicos deberían evitarse (18-22).

En el tratamiento de la catatonía, el uso de benzodiacepinas como el lorazepam y la terapia electroconvulsiva han sido mejor establecidos (18, 23-27), así como el uso de midazolam y propofol para la agitación incontrolable (18, 21, 22). Si bien el uso de benzodiacepinas es útil en catatonía, insomnio y agitación, puede empeorar el curso del delirium (28) que también suele estar presente en la encefalitis anti-NMDAR.

Al respecto de los síntomas afectivos, se ha propuesto que el uso de ácido valpróico sería de utilidad para tratar la sintomatología maníaca y la irritabilidad con el beneficio adicional de contribuir a la sedación, así como a la profilaxis y tratamiento de las crisis comiciales (18,23).

Los síntomas cognitivos persistentes clásicamente observados en la fase final de la enfermedad requieren rehabilitación neuropsicológica en aproximadamente el 85% de los pacientes al alta (29). Particularmente, los déficits en la memoria observables durante la totalidad de la duración del cuadro son un rasgo característico y recientemente han sido correlacionados con la extensión de la atrofia hipocámpal, la cual a su vez se ha asociado a la duración de los síntomas y su severidad (30).

Conclusiones

Es necesario conocer el síndrome clínico de la encefalitis anti-NMDAR, pero no es suficiente para hacer un diagnóstico precoz de la enfermedad. Como hemos visto, aunque el aumento en las publicaciones científicas sobre esta patología ha reducido el tiempo de diagnóstico, estudios complementarios que generalmente no son ampliamente accesibles son esenciales para un diagnóstico de certeza. Es por eso que algunas investigaciones se han dirigido a profundizar en la caracterización del cuadro clínico a fin de prescindir temporalmente de tales estudios con el objetivo de acelerar el momento de inicio de la terapia, ya que el tratamiento temprano incide directamente en el pronóstico del paciente, reduciendo la morbimortalidad.

Entendemos que el conocimiento de los hallazgos clínicos que pueden alentar la sospecha diagnóstica temprana no sólo es perfectamente posible, sino que es especialmente relevante en medios técnicamente desfavorecidos como el nuestro. Además, consideramos que este conocimiento es particularmente importante para los psiquiatras ya que suelen ser el primer vínculo de estos pacientes con el sistema de salud.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer a los doctores Luciana D'Alessio, Pablo Caravotta y Tamara Zotelo Ulfeldt por sus aportes en la producción de este artículo. ■

Referencias bibliográficas

- Dalmau J Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, Baehring JM, Shimazaki H, Koide R, King D, Mason W, Sansing LH, Dichter MA, Rosenfeld MR, Lynch DR. Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian Teratoma. *Ann Neurol* 2007; 61:25-36.
- Titulaer, M. J., McCracken, L., Gabilondo, I., Armangué, T., Glaser, C., Iizuka, T., Dalmau, J. (2013). Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: An observational cohort study. *The Lancet Neurology*, 12(2), 157-165.
- Dalmau, J., Gleichman, A. J., Hughes, E. G., Rossi, J. E., Peng, X., Lai, M., Lynch, D. R. (n.d.). Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies.
- Kruse, J. L., Lapid, M. I., Lennon, V. A., Klein, C. J., Toole, O. O., Pittock, S. J., ... McKeon, A. (2015). Psychiatric Autoimmunity: N-Methyl-d-Aspartate Receptor IgG and Beyond. *Psychosomatics*, 56(3), 227-241.
- Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, Tilley DH, Glaser CA. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project. *Clin Infect Dis*. 2012;54(7):899-904.
- Dalmau, J., Lancaster, E., Martinez-Hernandez, E., Rosenfeld, M. R., & Balice-Gordon, R. (2011). Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *The Lancet. Neurology*, 10(1), 63-74.

7. Graus, F., Delattre, J. Y., Antoine, J. C., Dalmau, J., Giometto, B., Grisold, W., Honnorat, J., Smitt, P. S., Vedeler, C. h., Verschuuren, J. J., Vincent, A., Voltz, R. (2004). Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 75(8), 1135-40.
8. Kayser, M. S., & Dalmau, J. (2016). Anti-NMDA receptor encephalitis, autoimmunity, and psychosis. *Schizophrenia Research*, 176(1), 36–40.
9. Graus, F., Titulaer, M. J., Balu, R., Benseler, S., Bien, C. G., Cellucci, T., Cortese, I., Dale, R. C., Gelfand, J. M., Geschwind, M., Glaser, C. A., Honnorat, J., Höftberger, R., Iizuka, T., Irani, S. R., Lancaster, E., Leypoldt, F., Prüss, H., Rae-Grant, A., Reindl, M., Rosenfeld, M. R., Rostásy, K., Saiz, A., Venkatesan, A., Vincent, A., Wandinger, K. P., Waters, P., Dalmau, J. (2016). A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet. Neurology*, 15(4), 391-404.
10. Zuliani L, Graus F, Giometto B, Bien C, Vincent A. (2012) Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* ;83: 638–45.
11. Heine J, Prüss H, Bartsch T, Ploner CJ, Paul F, Finke C.(2015) Imaging of autoimmune encephalitis– Relevance for clinical practice and hippocampal function. *Neuroscience* 309, 68-83
12. Abbas A, Garg A, Jain R, et al. Extreme delta brushes and BIRDS in the EEG of anti-NMDA-receptor encephalitis. *Practical Neurology* 2016;16:326-327.
13. Kaneko A, Kaneko J, Tominaga N, Kanazawa N, Hattori K, Ugawa Y, Moriya A, Kuzume D, Ishima D, Kitamura E, Nishiyama K, Iizuka T. Pitfalls in clinical diagnosis of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol*. 2018 Mar;265(3):586-596.
14. Oldham M. Autoimmune Encephalopathy for Psychiatrists: When to Suspect Autoimmunity and What to Do Next. *Psychosomatics*. 2017;58(3):228-244.
15. Herken, J., & Prüss, H. (2017). Red Flags: Clinical Signs for Identifying Autoimmune Encephalitis in Psychiatric Patients. *Frontiers in psychiatry*, 8, 25.
16. Bonita R, Beaglehole R. "Modification of Rankin Scale: Recovery of motor function after stroke." *Stroke* 1988 Dec;19(12):1497-1500.
17. Berg, A., Byrne, R., & Coffey, B. J. (2015). Neuroleptic Malignant Syndrome in a Boy with NMDA Receptor Encephalitis. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 25(4), 368–371.)
18. Kuppuswamy, P. S., Takala, C. R., & Sola, C. L. (2014). Management of psychiatric symptoms in anti-NMDAR encephalitis: a case series, literature review and future directions. *General Hospital Psychiatry*, 36(4), 388–391.
19. Lejoste F, Thomas L, Picard G, et al: Neuroleptic intolerance in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; 3(5):e280
20. Caroff, S. N., Mann, S. C., & Campbell, E. C. (2017). Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis and Risk of Neuroleptic Malignant Syndrome. *Pediatric Neurology*, 66, e3.
21. Maccaferri GE, Rossetti AO, Dalmau J, Berney A (2016). Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: A New Challenging Entity for Consultation-Liaison Psychiatrist. *Brain Disorders & Therapy*, 5(2), 215.
22. Mohammad SS, Jones H, Hong M, Nosadini M, Sharpe C, Pillai SC et al. Symptomatic treatment of children with anti-NMDAR encephalitis. *Dev Med Child Neurol* 2016 Apr; 58(4):376-84
23. Monteiro, V. L., José, F., Barreto, N., Marcos, P., Rocha, B., Teixeira Do Prado, P. H., Das Neves, L. (2015). Managing severe behavioral symptoms of a patient with anti-NMDAR encephalitis: case report and findings in current literature. *Trends Psychiatry Psychother*, 37(1), 47–50.
24. Mooneyham, G. L. C., Gallentine, W., & Van Mater, H. (2018). Evaluation and Management of Autoimmune Encephalitis: A Clinical Overview for the Practicing Child Psychiatrist. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 27(1), 37–52.
25. Braakman, H. M., Moers-Hornikx, V., Arts, B., Hupperts, R., and Nicolai, J. (2010) Pearls & Oysters: electroconvulsive therapy in anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 75, 44–46.
26. Lee, A., Glick, D., and Dinwiddie, S. H. (2006). Electroconvulsive therapy in a pediatric patient with malignant catatonia and paraneoplastic limbic encephalitis. *J. ECT* 22, 267–270.
27. Dhossche, D. M., and Wachtel, L. E. (2010). Catatonia is Hidden in Plain Sight Among Different Pediatric Disorders: A Review Article. *Pediatric Neurology* 43, 307–315.
28. Scharko, A. M., Panzer, J., & McIntyre, C. M. (2015). Treatment of delirium in the context of anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 54(3), 233–234.
29. Venkatesan A, Adatia K. Anti-NMDA-Receptor Encephalitis: From Bench to Clinic. *ACS Chem Neurosci*. 2017 Dec 20;8(12):2586-2595.
30. Finke, C., Kopp, U., Pruss, H., Dalmau, J., Wandinger, K., and Ploner, C. J. (2012) Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis. *J. Neurol., Neurosurg. Psychiatry* 83, 195–198.