

Encefalitis por anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato: presentación clínica en un adolescente y revisión de la literatura. ¿Cómo manejar los síntomas neuropsiquiátricos?

Facundo De Ciervo

*Médico residente de 4to año de psiquiatría infanto-juvenil del Hospital de Niños
Dr. Ricardo Gutiérrez, Ciudad de Buenos Aires
E-mail: facundo.dc@hotmail.com*

Valentina Willimburgh

*Médica residente de 1er año de psiquiatría infanto-juvenil del Hospital de Niños
Dr. Ricardo Gutiérrez, Ciudad de Buenos Aires*

Gustavo Finvarb

*Jefe de la Unidad de Salud Mental del Hospital de Niños
Dr. Ricardo Gutiérrez, Ciudad de Buenos Aires*

Resumen

La encefalitis autoinmune por anticuerpos anti-receptor NMDA fue descrita como entidad clínica en el 2007. El objetivo del trabajo es presentar el cuadro clínico, diagnósticos diferenciales, tratamiento y evolución de un adolescente de 16 años con encefalitis anti-r NMDA que estuvo internado durante casi dos meses. A su vez, se expondrán el manejo terapéutico y las dificultades que se presentaron en el manejo de los síntomas neuropsiquiátricos, teniendo en cuenta el complejo contexto de manifestaciones clínicas heterogéneas causadas por esta patología. Se realizaron búsquedas en PubMed, LILACS, Cochrane y métodos suplementarios para recopilar mayor evidencia que apoyara las decisiones clínicas. No se encontraron a la fecha revisiones sistemáticas ni guías clínicas para el abordaje de los síntomas psiquiátricos en adolescentes con este padecimiento. Sólo se dispone de series y reportes de casos. La calidad de la evidencia es pobre dado que no hay estudios analíticos. El joven se presentó a la guardia con un cuadro sindrómico subagudo de confusión, trastornos del habla y hemiparesia braquiocrural derecha. Durante el curso de la internación desarrolló signos catatónicos, varios episodios de excitación psicomotriz, trastornos del sueño y síntomas psicóticos. Recibió sucesivos tratamientos inmunomoduladores para la encefalitis autoinmune y psicofarmacológicos para el tratamiento de síntomas neuropsiquiátricos. Fue dado de alta con restitución casi ad integrum. Se concluye que el diagnóstico de encefalitis anti-rNMDA debería ser sospechado en adolescentes previamente sanos, sin antecedentes psicopatológicos que presentan súbitamente un cuadro con síntomas psiquiátricos y neurológicos. La evolución y el pronóstico dependen del inicio temprano del tratamiento inmunomodulador. El rol del psiquiatra es fundamental para la sospecha temprana del cuadro y para el manejo de los síntomas psiquiátricos y conductuales concomitantes.

Palabras clave: Encefalitis por anticuerpos anti receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) - Tratamiento neuropsiquiátrico - Excitación psicomotriz - Catatonía - Tratamiento psicofarmacológico.

N-METHYL-D-ASPARTATE RECEPTOR ENCEPHALITIS: AN ADOLESCENT CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW. HOW TO MANAGE NEUROPSYCHIATRIC SYMPTOMS?

Abstract

Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis was described as a clinical entity in 2007. The present case report aims to describe the signs and symptoms, differential diagnosis, treatment and course of a sixteen-year-old boy with this disorder who was hospitalized for almost two months. In addition, we will expose the therapeutic management and the difficulties presented in the handling of neuropsychiatric symptoms, considering the complex context of heterogeneous clinical manifestations caused by this disorder. The authors conducted a PubMed, LILACS and Cochrane search and added supplementary methods to compile the major quantity of evidence to support the clinical decisions. To date no systematic reviews or clinical guidelines about the management of psychiatric symptoms in adolescents with this condition were found. Only case reports and series of cases are available. The quality of evidence is poor as long as there are not analytic studies available. The adolescent presented to the emergency department with confusion, speech disturbances and right brachio-crural hemiparesis. During the course of hospitalization he developed a catatonic syndrome, several episodes of psychomotor agitation, sleep disorders and psychotic symptoms. He received successive immunomodulatory therapy for autoimmune encephalitis and psychiatric medication. He was discharged with recovery almost ad integrum. In conclusion, the diagnosis of anti-rNMDA encephalitis should be suspected in previously healthy adolescents with no psychopathological antecedents who suddenly present psychiatric and neurological symptoms. The evolution and prognosis depend on the early initiation of immunomodulating therapy. Psychiatrists should be aware and suspect this entity rapidly and play an important role as consultants for the management of psychiatric and behavioral disturbances.

Key words: N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis - Psychiatric management - Psychomotor agitation - Catatonia - Pharmacological treatment.

Introducción

La encefalitis anti-receptor NMDA fue descrita por primera vez por Dalmau y colaboradores en 2007, quienes confirmaron la presencia de anticuerpos contra una subunidad del receptor NMDA del glutamato en pacientes con síntomas neuropsiquiátricos (1).

Debido a los comportamientos neurológicos y autonómicos de esta condición la encefalitis puede ser confundida por un estado psicótico primario, y debido a que la mortalidad es del 25% (1) los psiquiatras y otros profesionales de la salud mental deberían incluir este desorden en sus diagnósticos diferenciales, sobre todo cuando co-existen signos neurológicos y autonómicos con psicosis (2).

Dado que este cuadro puede estar asociado a neoplasias, es fundamental descartar la presencia de las mismas ya que de estar presentes su tratamiento puede ser curativo. En los casos en que no haya asociación con neoplasias el tratamiento inmunomodulador está indicado, lo cual involucra tanto el uso de gammaglobulina y corticoides en primera línea, como de plasmaféresis, ciclofosfamida, micofenolato y anticuerpos monoclonales (rituximab) en función de la respuesta (3, 4).

Por otra parte, uno de los problemas a la hora de conducir el tratamiento sintomático está relacionado con lo complejo y heterogéneo que es el cuadro. El paciente puede tener tanto excitación psicomotriz, como sensorio alternante, insomnio, psicosis y síndrome catatónico -entre otros- de manera secuencial o solapada, por lo que la elección de una droga debe sopesar distintas variables y tener en cuenta los riesgos potenciales de su uso.

Objetivos

El objetivo de este trabajo es presentar el caso clínico de un joven con encefalitis anti-rNMDA que presentó

síntomas neurológicos y psiquiátricos que produjeron un cuestionamiento clínico en relación a los riesgos y beneficios de distintos tratamientos farmacológicos.

El paciente y su familia fueron informados de la posibilidad de publicación del caso clínico y han otorgado el consentimiento por escrito. Los datos filiatorios y personales están modificados para preservar el anonimato y la confidencialidad.

Problemas a abordar

Se abordarán la presentación clínica de este cuadro y las problemáticas psicofarmacológicas que surgieron en relación al manejo del síndrome neuropsiquiátrico.

Metodología empleada

Este trabajo es el reporte de un caso, un estudio de tipo observacional descriptivo. Se realizó un seguimiento clínico longitudinal durante la internación y externación de un paciente adolescente. También se condujeron revisiones bibliográficas.

Actividades o etapas desarrolladas

Se realizaron múltiples entrevistas tanto con el joven como con sus padres. Se registró la información en papel y también se hizo una revisión del material presente en la historia clínica. A su vez se mantuvieron reuniones interdisciplinarias entre los profesionales del área de Salud Mental y el equipo de clínicos internos de la sala y neurólogos. Se condujeron múltiples estudios diagnósticos complementarios.

A su vez, se realizaron distintas búsquedas bibliográficas en bibliotecas virtuales (PudMed, LILACS y Cochrane) con el fin de encontrar evidencia que pudiera ayudarnos a responder algunas de nuestros interrogan-

tes clínicos relacionados a la estrategia farmacológica a emplear para el manejo de los signos y síntomas psiquiátricos en adolescentes con esta patología.

Las búsquedas implicaron la utilización del término Mesh "Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis" y sus sinónimos en LILACS y Cochrane). En PubMed la búsqueda quedó enunciada así "Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis/therapy"[Majr]. Además se amplió la búsqueda utilizando esta terminología en texto libre (no-Mesh). También se buscó en PubMed mediante texto libre: "anti-n-methyl-d-aspartate receptor encephalitis" AND psychiatric, "anti-n-methyl-d-aspartate receptor encephalitis" AND symptomatic treatment, "anti-n-methyl-d-aspartate receptor encephalitis" AND symptomatic management, "anti-n-methyl-d-aspartate receptor encephalitis" AND catatonia, "anti-n-methyl-d-aspartate receptor encephalitis" AND agitation. No se analizaron trabajos que no estén en idioma español o inglés. Se seleccionaron aquellos que en su título hicieran referencia al tratamiento de esta entidad y/o que en su texto hagan referencia al tratamiento sintomático específicamente. Además se hicieron búsquedas manuales a través de citas bibliográficas y utilizando la herramienta de búsqueda por artículo relacionado ofrecida en PubMed.

Caso clínico

Consultaron por guardia un joven de 16 años y su madre derivados de la provincia de Santa Fe. El adolescente no lograba expresar el motivo de consulta con claridad. Presentaba trastornos en el habla (disartria), por momentos impresionaba confuso y desorientado en tiempo y espacio, y no comprendía algunas preguntas simples. Se observó impotencia funcional de miembro superior derecho. No presentó fiebre ni signos meníngeos.

El resto del examen físico y la tomografía computada fueron normales. Se decidió que sea internado para continuar estudios y descartar patología orgánica. Se barajaron distintos diagnósticos diferenciales: *encefalopatía de origen vascular, infeccioso o autoinmune, intoxicación, episodio psicótico agudo/esquizofrenia, histeria de conversión, simulación, trastorno psicósomático.*

Según su madre y su padre el joven había llevado una vida sana sin patologías de relevancia hasta la manifestación inicial del cuadro. Diez días antes de llegar al servicio de urgencias la madre lo notó "distinto", más callado y retraído. En esos días, él les había manifestado que tenía dificultades para hablar y que se sentía "raro", refiriéndose a que tenía una sensación "extraña" en la cabeza, algo similar a una cefalea. Cinco días después fue llevado a un servicio de urgencias cercano a su domicilio por presentar una lateralización del cuello hacia la derecha, más tarde de la comisura de la boca hacia el mismo lado y finalmente de miembro superior derecho. Estos síntomas fueron interpretados en esa institución como episodios convulsivos y fue tratado empíricamente con ácido valproico 250 mg cada 8 horas. La tomografía computada de cerebro, hemograma, coagulograma, glucemia, uremia,

creatinina en suero, creatinfosfoquinasa e ionograma fueron normales. Luego, se les dio el alta, pero durante la semana posterior los síntomas del joven empeoraron. Sus padres, preocupados, lo llevaron al servicio de urgencias de otro hospital donde finalmente se internó.

Al ingreso se suspendió el ácido valproico. El electroencefalograma y una nueva tomografía computada estuvieron dentro de los límites normales. La anamnesis y el examen físico descartaron causas toxicológicas y traumas físicos.

Examen psiquiátrico

Durante la internación se realizaron periódicos exámenes psiquiátricos en los que se apreciaron distintos síntomas alternantes. Sin embargo, algunos estuvieron de manera constante: trastornos en el habla con dificultad para la expresión y comprensión de órdenes simples, síntomas catatónicos, a/hipobulia. El joven solía estar reposando la mayor parte del día sin interactuar espontáneamente con otras personas.

Entre los síntomas alternantes pudimos encontrar: **desorientación, sensorio alternante** (en una oportunidad pudo constatar un episodio de clara pérdida de conciencia sin respuestas al estímulo doloroso y afortunadamente sin depresión respiratoria), **mutismo aquinético, confusión, hipoprosxia** (a veces parecía que escuchaba lo que se le decía pero por momentos se desconectaba dejando la mirada fija en algún punto de la habitación o en los ojos del profesional sin emitir sonidos ni gestualizar); **irritabilidad** (en algunas evaluaciones se irritaba y se frustraba al notar que no era comprendido ni oral ni gráficamente; en varias oportunidades demandó volver a su casa y se enfadó ante la negativa de los profesionales y su familia; **aplanamiento afectivo y apatía** (durante varias semanas de instalado el cuadro se podía observar al joven sin expresar emociones marcadas salvo excepcionalmente), **alteraciones en el sueño** (presentaba alteración del ritmo circadiano y terrores nocturnos; en una oportunidad la madre refirió que su hijo "no podía cerrar los ojos en toda la noche" (sic); **alucinaciones y delirios** (los padres refirieron que en varias oportunidades lo notaron inquieto realizando señas que parecían tener la intención de mostrar un objeto o imagen ubicado lejos de él). Cuando mejoró el trastorno del habla, él mismo comunicó ansiosamente a los profesionales que a veces escucha voces amenazantes dentro y fuera de su cabeza acerca de unos hinchas de "Boca" que vendrían a "pegarle". En una entrevista exclamó angustiado y horrorizado "¡Estoy muerto!" (sic). Al principio resultó difícil contenerlo emocionalmente, evidenciándose rigidez en su pensamiento, pero sin llegar a desarrollar un delirio sistematizado. Luego de acompañarlo durante media hora mirando un video de un partido de fútbol en el celular, volvió a exclamar súbitamente con alegría y sorpresa "¡Estoy vivo!" (sic). Inmediatamente solicitó que el profesional le comunicara esta noticia a su madre, quien en ese momento no estaba en la habitación.

Dado que resultaba muy difícil conversar con él, la evaluación de la esfera del pensamiento no era completa. No comprendía ni percibía suficientemente su cuadro patológico, por lo que no tenía clara conciencia de enfermedad (anosognosia). A su vez presentaba dificultad para entender algunas consignas concretas simples durante la evaluación neurológica.

No hablaba espontáneamente, pero ocasionalmente manifestaba intención comunicativa. Sus respuestas eran cortas, mayormente monosilábicas. Presentaba disartria y trastorno en el habla (símil a la afasia transcortical mixta con dificultad en la expresión y comprensión, pero la repetición de frases estaba conservada). Esta afectación fue mejorando gradual y significativamente a partir de las 4 semanas de internación aproximadamente.

En cuanto a la evaluación motora, diez días después del ingreso al hospital comenzó a mejorar la impotencia funcional de miembro superior derecho y la hemiparesia facio-braquio-crural derecha, pero desarrolló síndrome catatónico con catalepsia, cataplexia, flexibilidad cérica, rigidez al movimiento pasivo de miembros superiores, negativismo y ecopraxia. Además presentó obediencia automática, mutismo, hipoquinesia, dismetría, adiadococinesia y disgrafia. Cuando se le pedía que escriba su nombre en papel sujetaba con dificultad el lápiz y graficaba correctamente las primeras letras, pero luego comenzaba a repetir una letra de manera exagerada por lo que no completaba la consigna. Lo mismo sucedía cuando se le pedía que escriba su nombre utilizando un teclado en una pantalla táctil de una tablet. No desarrolló catatonía maligna ni síndrome neuroléptico maligno.

Antecedentes personales: Los padres negaron antecedentes patológicos tanto durante el embarazo como puerperio. Vacunas completas según calendario.

Antecedentes familiares: Madre con hipertiroidismo.

Grupo conviviente y aspectos familiares: Padre, madre y 2 hijos.

Escolaridad: Actualmente concurría a 2º año de la secundaria. Había repetido 1º año por ausentismo.

Aspectos sociales y de recreación: Tenía muchos amigos en el barrio y era muy apreciado. Le gustaba mucho jugar al básquet.

Estudios complementarios

Las imágenes cerebrales fueron normales (resonancia magnética y 2 tomografías computadas). Inicialmente el EEG de vigilia y prolongado fue normal pero más tarde se detectaron ondas lentas compatibles con encefalitis. Laboratorio bioquímico completo normal. Punción lumbar: proteínas aumentadas y pleocitosis. Serologías y cultivos de LCR negativos. Perfil tiroideo normal. Perfil inmunológico normal (C3, C4, FAN, GAM). Bandas oligoclonales negativas en LCR. Ecografías abdominal y testicular: no se encontraron neoplasias. **Anticuerpos anti-rNMDA positivos en suero y LCR.**

Tratamiento

Al 6to día de la internación, debido a la sospecha de encefalitis autoinmune se comenzó tratamiento inmunomodulador con gammaglobulina 1 gramo/día por 2 días. Al finalizar, recibió secuencialmente pulsos de metilprednisolona 30 mg/kg/día por 5 días y meprednisolona 20mg/día durante el resto de la internación. A continuación se realizaron por lo menos 7 ciclos de plasmaféresis al mismo tiempo que empezó tratamiento con ciclofosfamida y más tarde micofenolato. Con este último esquema obtuvo notable mejoría clínica.

Para el tratamiento de los episodios de **excitación psicomotriz** se utilizó principalmente lorazepam en dosis no superiores a 4mg. Al comienzo de la internación, previo a presentar síntomas catatónicos y antes de sospechar sólidamente la encefalitis, recibió en dos oportunidades haloperidol intramuscular, en dosis no superiores a 5 mg.

Dado que el paciente presentó trastornos del sueño y algunos episodios de síntomas psicóticos transitorios, se consideró la opción de utilizar un antipsicótico. Está reportado que este tipo de drogas pueden asociarse a síndrome neuroléptico maligno o incluso enmascarar síntomas de la propia encefalitis, por lo que se realizó una revisión bibliográfica intentando responder a la pregunta acerca de cuál sería el mejor abordaje psicofarmacológico del trastorno del sueño, fenómenos psicóticos y trastornos de conducta como agitación en un paciente con encefalitis autoinmune (particularmente la de anticuerpos anti-receptor NMDA) con signos catatónicos.

Inicialmente se indicó olanzapina 2,5 mg por presentar un perfil más favorable que otros antipsicóticos más incisivos en relación a los eventos adversos extrapiramidales, pero dado que el paciente presentó un aumento de CPK mayor a 10 veces en 48hs se decidió suspender, esperar a que normalizara el valor y estimar evolución sosteniendo la indicación de lorazepam.

Sin embargo el síndrome psiquiátrico continuó y, teniendo en cuenta la evidencia sostenida en la literatura (1), se indicó quetiapina 25 mg en una sola toma nocturna. El paciente toleró adecuadamente la droga y mejoró significativamente sus síntomas pudiendo regular el sueño, los síntomas psicóticos y los trastornos conductuales.

Evolución

La evolución del paciente fue satisfactoria. No requirió ingreso en unidad de terapia intensiva durante su internación. Luego de aproximadamente 2 meses de internación su recuperación fue casi *ad integrum*. Continuó tratamiento corticoideo para evitar recaídas y con quetiapina. Durante el primer mes luego del alta el paciente presentó lagunas mnésicas y dificultades cognitivas en la comprensión de tareas escolares. Este síntoma ha podido revertirse más adelante. El joven se integró a la escuela y a su grupo de amistades con normalidad. Debido al

considerable aumento de peso asociado a la medicación continúa sin jugar al básquet y ha manifestado estar disconforme con su imagen corporal. Esto afectó notablemente su autoestima. Luego de la suspensión gradual del tratamiento corticoideo comenzó a disminuir de peso.

Resultados de la revisión bibliográfica

En cuanto a los resultados obtenidos de la revisión bibliográfica, la calidad de la literatura médica disponible en relación al abordaje de los síntomas psiquiátricos asociados a esta entidad es limitada (5, 6).

No se encontraron revisiones sistemáticas, ensayos clínicos ni meta-análisis empleando la metodología de búsqueda explicitada anteriormente. La evidencia disponible proviene solamente de estudios descriptivos (no analíticos). Sólo una serie de caso intentó comparar distintas drogas aplicando una razón "evento adverso/beneficio" (7). Interesantemente, una revisión sistemática de series de casos realizada en China incluyó bibliografía proveniente de países orientales y presenta una revisión bibliográfica detallada acerca de esta entidad pero no analiza el tratamiento sintomático (8).

Chapman y colaboradores han reportado mejoría de la regulación del ciclo sueño-vigilia con clonidina, trazodona y benzodiazepinas (9). La terapia electroconvulsiva es el gold standard cuando los pacientes no responden a dosis elevadas de benzodiazepinas o muestran signos de catatonía maligna. La evidencia resalta que su efectividad es del 80% en menores de 18 años (6). Van de Riet y colaboradores describieron el uso de haloperidol y risperidona de manera combinada en dos pacientes adolescentes pero ni el uso de bajas dosis ni el aumento gradual y lento previnieron efectos extrapiramidales (10). Monteiro y colaboradores utilizaron quetiapina y lorazepam en dosis elevadas obteniendo buena respuesta para el manejo de los trastornos del sueño (5).

En un estudio retrospectivo en el que analizaron bases de datos de 27 niños de 3 hospitales pediátricos de referencia en Australia y Nueva Zelanda, los autores analizaron el perfil de beneficios y de efectos adversos de distintas drogas para el manejo sintomático de niños con encefalitis anti-rNMDA utilizando una razón de efecto adverso-beneficio para describir riesgos y beneficios, definida como el número de pacientes que tuvieron una reacción adversa por el número de pacientes que obtuvieron un beneficio para cada medicación (7).

Aquí se enuncian algunos datos significativos obtenidos en relación a las drogas más utilizadas para el tratamiento de la agitación.

Benzodiazepinas: Midazolam (beneficio 91%; razón EA/beneficio= 0,04), diazepam (beneficio 73%, razón EA/B= 0,18), lorazepam (beneficio 60%; razón EA-beneficio= 0 (no se reportaron efectos adversos).

Sedativos e hipnóticos no benzodiazepínicos: Clonidina (beneficio 80%; razón EA/B= 0)

Antipsicóticos: Risperidona (beneficio 13%; razón EA/B= 4; se reportaron SNM y distonías), haloperidol (beneficio 14%, razón EA/B= 3, se reportaron distonías

y prolongación QTc.). En todos los casos, la suspensión del antipsicótico revirtió el efecto adverso.

Anticonvulsivantes: fenobarbital (beneficio 59%; razón EA/B= 0,10), hidrato de cloral (beneficio 60%; razón EA/B=0,2)

La melatonina se indicó para trastornos del sueño: (beneficio 54%; razón EA-B= 0,14; se reportó agitación).

Se encontró depresión respiratoria con midazolam, diazepam e hidrato de cloral.

Por otra parte, se sugieren el uso de medidas ambientales como la regulación de la luz y tiempo de intervenciones físicas como fisioterapia y terapia de juego durante las horas diurnas para corregir el ciclo sueño-vigilia.

Los autores recomiendan el uso de benzodiazepinas dado que pueden ser beneficiosas para distintos síntomas, resaltando especialmente el lorazepam por ser la única droga potencialmente beneficiosa para desórdenes del movimiento y catatonía. En relación a los antipsicóticos, sus observaciones sugieren que los niños con encefalitis anti-rNMDA tienen mayor vulnerabilidad a los efectos adversos asociados a antipsicóticos. Hipotetizan que aquellas drogas con menor efecto bloqueante del receptor D2, como la quetiapina, podrían ser mejor toleradas para el manejo de los síntomas psiquiátricos. Nos aventuramos a decir que este fármaco tendría el beneficio extra de ser útil para los trastornos del sueño debido a su efecto sobre el receptor H1.

Parece ser que el uso de lorazepam asociado a alguna medicación sedativa e hipnótica no benzodiazepílica podría servir para cubrir la mayor cantidad de síntomas psiquiátricos asociados a este cuadro encefalítico. En nuestro caso, la urgencia con la que queríamos regular el sueño y los síntomas psiquiátricos y nuestra amplia experiencia con la droga, nos llevaron a elegir a la quetiapina para estos fines. Utilizamos una dosis máxima de 25 miligramos/día con excelente respuesta.

Reconocemos que puede ser tentador asociar directamente la mejoría clínica con la utilización de los fármacos mencionados, pero cabe destacar que además se tomaron medidas ambientales para regular el ciclo sueño-vigilia y que el joven estaba recibiendo al mismo tiempo tratamiento inmunomodulador, lo que también podría haber contribuido a su mejoría clínica.

Conclusiones: Teniendo en cuenta lo reportado por esta publicación, parece ser mejor utilizar drogas que puedan tratar distintos grupos sintomáticos. Esta estrategia también tendría como objetivo disminuir la probabilidad de efectos adversos e interacciones medicamentosas. Analizando las distintas clases de drogas utilizadas, las benzodiazepinas muestran ser las drogas más ampliamente empleadas entre los distintos síntomas psiquiátricos. En nuestro medio solemos utilizar lorazepam en salas generales (no terapia intensiva) para distintas indicaciones. Esta droga puede servir tanto para la excitación psicomotriz, como para la catatonía. Su efecto sedativo e hipnótico puede ser beneficioso siempre y cuando uno esté atento al potencial efecto depresor del sistema nervioso central, que podría ser perjudicial en cuadros como éstos en los que pueden desencadenarse alteraciones de la conciencia y depresión respiratoria.

En 2016 se publicó una serie de 4 casos de niños en la que todos recibieron quetiapina para el manejo de la agitación (11). Los autores recomiendan utilizar este antipsicótico en comparación con aquellos que tienen mayor afinidad por el receptor D2. Citan varios trabajos para sustentar su recomendación y la experiencia que obtuvieron fue satisfactoria. Los efectos adversos producidos no fueron significativos. En los casos descritos utilizaron dosis superiores a 250 mg/día. A su vez, alertan acerca del uso de benzodiacepinas en niños dado que existe el riesgo de producir agitación paradójica y, por otra parte, advierten acerca de los efectos adversos anticolinérgicos de la difenhidramina en pacientes enfermos.

Un trabajo del año 2008 reporta dos casos de mujeres adultas con encefalitis límbica que se complicaron con catatonía y catatonía maligna (12). Ambos casos fueron resistentes a distintas estrategias farmacológicas incluyendo lorazepam y finalmente recibieron varios ciclos de terapia electroconvulsiva con óptimo resultado. Los autores apoyan el uso de benzodiacepinas inicialmente para los cuadros de catatonía y TEC si no responde o si se desarrolla catatonía maligna. Sugieren que ante este último cuadro la terapia comience dentro de los primeros cinco días. A su vez recomiendan la utilización de escalas para el diagnóstico temprano de catatonía.

Una revisión del año 2014 también sostiene el uso de benzodiacepinas para la agitación y particularmente lorazepam para la catatonía (además de TEC) (13).

Además, los autores proponen el uso de difenhidramina tanto para la agitación como para el insomnio, y la trazodona para ésta última también. Continúan recomendando fuertemente la evitación de antipsicóticos con riesgo aumentado de efectos adversos extrapiramidales para el tratamiento de la agitación y/o psicosis. De manera práctica presentan una tabla indicando los principales fármacos indicados para cada síntoma y sus respectivas dosis sugeridas (Ver Cuadro 1).

En cuanto al diagnóstico de la entidad, refieren que el EEG es útil para diferenciar etiologías psiquiátricas de encefalíticas porque la mayoría de los pacientes con encefalitis presentará anomalías en el este estudio. Agregan que el 90% de los pacientes con encefalitis anti-rNMDA presentan un EEG anormal, en el cual, si está sufriendo convulsiones se verá el patrón de actividad correspondiente, y si no, actividad desorganizada lenta.

Afirman que la prueba de oro o *gold standard* para realizar el diagnóstico definitivo es encontrar los anticuerpos anti-rNMDA en suero y/o en LCR, siendo esto último más sensible.

Finalmente, resaltan que cuando un paciente sin antecedentes psiquiátricos presenta un cuadro abrupto de síntomas psiquiátricos y/o con cambios conductuales el psiquiatra debe incluir en su evaluación signos y síntomas neurológicos, entre ellos, problemas en la memoria, convulsiones y movimientos anormales.

Cuadro 1. En el siguiente cuadro se resumen las principales drogas utilizadas en nuestro medio para distintos signos y síntomas neuropsiquiátricos asociados a esta entidad, las dosis y los efectos adversos reportados en la literatura para cada una de ellas

Síntoma	Tratamiento	Dosis diaria total (en mg)	Eventos adversos (EA)
AGITACIÓN	Lorazepam	2-4 (13)	Potencial depresión respiratoria y agitación paradójica en niños con benzodiacepinas (7)
	Diazepam	5-7 (13)	
	Difenhidramina	25-100 (13)	Potencial efecto anticolinérgico
	Quetiapina	25-700 (5) (11)	Sedación, prolongación QTc
PSICOSIS EVITAR ANTIPSICÓTICOS CON GRAN AFINIDAD D2/ EFECTO EXTRAPIRAMIDAL	Quetiapina	No establecido Se sugiere comenzar con 25mg/día y titular según respuesta	Acatasia. reportada solamente en un niño de 4 años con dosis de 5mg (15) Resto de literatura no reporta otros EA
	Aripiprazol	30 (13)	No reportado en literatura consultada
DISTONÍA	Biperideno	2-4 (13)	No reportado. Potencial EA anticolinérgico
INSOMNIO	Quetiapina	25-50 (5)	Ver arriba
	Difenhidramina	25-100 (13)	Ver arriba
CATATONÍA	Lorazepam	8-30 (13)	Ver arriba

Notas: Las dosis máximas utilizadas en nuestro caso fueron: lorazepam 6 mg/día y quetiapina 25 mg/día. Si bien la Terapia Electroconvulsiva no suele ser usada en población pediátrica en nuestro medio, la bibliografía señala que es una de las principales indicaciones ante un cuadro de catatonía maligna o catatonía resistente (13). La trazodona ha sido utilizada en distintos casos reportados, incluso en niños. Se sugiere dosis de 75 a 150 mg (13,11). En nuestro medio no suele utilizarse para este grupo etario. Tener en cuenta que el trabajo de Kraus (13) reporta el caso de 2 mujeres, una de 16 años y otra de 19 años. El trabajo de Schumacher (11) es un reporte de 4 niños varones: 3, 7, 10 y 11 años de edad. El caso presentado por Monteiro (5) es de un hombre de 30 años. Vale aclarar que el cuadro clínico con frecuencia es de tal gravedad que los efectos adversos menores de las drogas pueden no ser significativos o fácilmente evaluados.

Discusión

La presentación clínica de este joven fue compatible con las descripciones que se han hecho en distintas publicaciones y los resultados de los estudios complementarios realizados (LCR con pleocitosis, EEG con patrón encefalítico de ondas lentas, anticuerpos anti-rNMDA positivo en suero y LCR) fueron compatibles con esta entidad. Además contamos con varios datos para desestimar el diagnóstico de una descompensación psicótica endógena: primero, el inicio sintomático fue abrupto en un paciente previamente sano; segundo, no presentaba antecedentes psiquiátricos personales ni familiares; tercero, tampoco mostraba ni fueron referidos rasgos de personalidad esquizoide por parte de sus familiares ni se observaron durante los exámenes psiquiátricos realizados en fase de recuperación (de hecho tenía amigos y lazos sociales con pares con quienes compartía actividades lúdicas, recreativas y escolares). Por otra parte, no había antecedentes de consumo de sustancias y el paciente lo negó aún durante el seguimiento posterior al alta. Teniendo en cuenta todo lo anterior y los criterios diagnósticos propuestos por los autores referentes en el tema (Ver cuadro 2) (3, 14) estamos en condiciones de afirmar que el diagnóstico de encefalitis por anticuerpos anti-receptor N-metil-D-aspartato en este joven es definitivo.

Conclusiones y recomendaciones

Este reporte de caso puede servir como referencia para futuras investigaciones. La experiencia, aunque sea limitada, nos ha sido muy provechosa para asimilar nociones clínicas que deben tenerse en cuenta en la atención psiquiátrica de niños y adolescentes.

La literatura recomienda ser cautos en la utilización de neurolépticos y antipsicóticos atípicos con gran afinidad por receptores D2 a la hora de tratar los síntomas psiquiátricos asociados a esta entidad dado que podrían enmascarar o desencadenar un síndrome neuroléptico maligno o empeorar síntomas catatónicos y distónicos. En nuestra experiencia la quetiapina y el lorazepam parecen haber sido medicaciones efectivas y seguras para el tratamiento de los trastornos del sueño y de conducta. Es importante resaltar que también se podría considerar utilizar medidas no farmacológicas para manejar la agitación y el insomnio (5).

Aún se necesitan estudios con mayor calidad de evidencia, como ensayos clínicos, meta-análisis, cohortes para poder comparar y establecer cuáles son las estrategias más efectivas y seguras en el manejo de este cuadro.

El conocimiento de esta entidad y de su peculiar presentación clínica es fundamental para poder sospechar el diagnóstico diferencial, realizar la pronta derivación

Cuadro 2. Criterios diagnósticos de encefalitis por ANTI-rNMDA (Graus F y colaboradores, Lancet, 2016)

ENCEFALITIS ANTI-rNMDA PROBABLE:

El diagnóstico puede realizarse cuando se cumplen los siguientes 3 criterios:

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 del 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 "extreme delta brush")
- 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 pacientes con antecedentes de encefalitis por el virus herpes simplex en las semanas anteriores podrían tener una recaída de síntomas neurológicos medidos por la inmunidad (encefalitis post-virus herpes simplex)

ENCEFALITIS ANTI-RECEPTOR NMDA DEFINITIVA:

El diagnóstico puede realizarse en presencia de ≥ 1 de los 6 grupos principales de síntomas y anticuerpos IgG anti-GluN1 y luego de la exclusión razonable de otros trastornos.

Nota: La determinación de anticuerpos debe incluir pruebas de LCR. Si sólo el suero está disponible se deben realizar otros estudios confirmatorios, como por ejemplo, inmunohistoquímica de neuronas vivas o de tejidos, además de pruebas en células.

Traducción y resumen objetivo: Dra. Marta Papponetti del trabajo original (3) y modificado por los autores de este trabajo. El texto traducido puede obtenerse del sitio de IntraMed: <http://www.intramed.net/contenido.asp?contenidoID=88807>

e interconsulta con servicios de clínica y neurología de manera urgente para que se inicie el tratamiento específico adecuado. El inicio temprano del tratamiento inmunomodulador mejora el pronóstico.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

Consentimiento

Tanto el paciente como su familia otorgaron y fir-

maron por escrito el consentimiento informado para participar de esta investigación con fines académicos y respetando la confidencialidad de los datos.

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración de la Dra. Silvia Wikinski quien nos alentó a publicar este trabajo y ayudó en la revisión del mismo. Agradecemos también al joven y a su familia por habernos autorizado a utilizar la información clínica con fines académicos para contribuir al conocimiento científico y médico acerca de esta patología. ■

Referencias bibliográficas

- Barry H, Byrne S, Barrett E, Murphy KC, Cotter DR. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: review of clinical presentation, diagnosis and treatment. *BJ Psych Bulletin* 2015; 39:19-23.
- Dowben JS, Kowalski PC, Keltner NL. Biological Perspectives: Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Perspect Psychiatr Care* 2015 Oct; 51(4):236-40.
- Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet* 2016; Vol 15, No. 4, p391-04.
- Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S et al. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor (NMDAR) Encephalitis in Children and Adolescents. *Ann Neurol* 2009; 66(1):11-18.
- Monteiro VL, Barreto FJ, Rocha PM, do Prado PH, Garcia FD, Correa H, das Neves MC. Managing severe behavioral symptoms of a patient with anti-MDAR encephalitis: case report and findings in current literature. *Trends Psychiatry Psychother* 2015; 37(1):47-50.
- Mann A, Machado NM, Liu N, Mazin AH, Silver K, Afzal KI. A multidisciplinary approach to the treatment of anti-NMDA-receptor antibody encephalitis: a case and review of the literature. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012; 24(2): 247-54.
- 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.
- Zhang L, Wu MQ, Hao ZL, Chiang SM, Shuang K, Lin MT et al. Clinical characteristics, treatments, and outcomes of patients with anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: A systematic review of reported cases. *Epilepsy Behav* 2017 Jan 18;68:57-65.
- Chapman MR, Vause HE. Anti-NMDA receptor encephalitis: diagnosis, psychiatric presentation, and treatment. *Am J Psychiatry* 2011 Mar; 168(3):245-51.
- van de Riet EH, Esseveld MM, Cuyppers L, Schieveld JN. Anti-NMDAR encephalitis: a new, severe and challenging enduring entity. *Eur Child Adolesc Psychiatry* (2013) 22:319-323.
- Schumacher LT, Mann AP, MacKenzie JG. Agitation Management in Pediatric Males with Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2016 Dec; 26(10):939-943.
- Ali S, Welch CA, Park LT, Pliakas AM, Wilson A, Nicolson S et al. Encephalitis and catatonia treated with ECT. *Cogn Behav Neurol* 2008 Mar; 21(1):46-51.
- Kruse JL, Jeffrey JK, Davis MC, Dearlove J, IsHak WW, Brooks JO 3rd. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a targeted review of clinical presentation, diagnosis, and approaches to psychopharmacologic management. *Ann Clin Psychiatry* 2014 May; 26(2):111-9.
- Sartori S, Nosadini M, Cesaroni E, Falsaperla R, Capovilla G, Beccaria F et al. Paediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: The first Italian multicenter case series. *Eur J Paediatr Neurol* 2015 Jul; 19(4):453-63.
- Mohammad SS, Wallace G, Ramanathan S, Brilot F, Dale RC. Antipsychotic-induced akathisia and neuroleptic malignant syndrome in anti-NMDAR encephalitis. *Ann Clin Psychiatry* 2014 Nov; 26(4):297-8.

Otra bibliografía consultada

- Armangue T, Petit-Pedrol M, Dalmau J. Autoimmune encephalitis in children. *J. Child. Neurol* 2012; 27:1460-1469.
- González-Valcárcel J, Rosenfeld MR, Dalmau J. Diagnóstico diferencial en la encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA. *Neurología* 2010 Sep; 25(7): 409-413.
- Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies. *Ann N Y Acad Sci* 2015 March; 1338(1): 94-114.
- Scheer S, John RM. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis in Children and Adolescents. *J Pediatr Health Care* 2016 Jul-Aug;30(4):347-58.
- Kuppuswamy PS, Takala CR, Sola CL. Management of psychiatric symptoms in anti-NMDAR encephalitis: a case series, literature review and future directions. *Gen Hosp Psychiatry* 2014 Jul-Aug; 36(4):388-91.
- Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007 Jan; 61(1):25-36.
- Erazo R, González J, Quintanilla C, Devaud C, Gayoso C, Toledo X et al. Subacute anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. A serie of 13paediatric cases. *Rev Chil Pediatr* 2016 Nov - Dec; 87(6):487-493.
- Leboyer M, Berk M, Yolken RH, Tamouza R, Kupfer D, Groc L et al. Immuno-psychiatry: an agenda for clinical practice and innovative research. *BMC Med* 2016 Oct 28; 14(1):173.
- Pérez E, Ruggieri V, Monges So, Loos M, Caraballo R, Rugilo C et al. Encefalitis aguda mediada por anticuerpos contra el receptor ionotrópico de glutamato activado por N-metil-D-aspartato (NMDAR): análisis de once casos pediátricos en Argentina. *Medicina* 2013; 73(1): 1-9.