

## Neuropsychiatric aspects of anti-NMDA receptor encephalitis

### Aspectos neuropsiquiátricos de la encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA

Miguel Restrepo-Martínez,<sup>1</sup> Mariana Espinola-Nadurille,<sup>1</sup> Juan Carlos López-Hernández,<sup>2</sup> Victoria Martínez,<sup>1</sup> José Alberto Téllez-Martínez,<sup>1</sup> Paula Andrea Bustamante-Gómez,<sup>1</sup> Paola Bautista-Gómez,<sup>1</sup> Leo Bayliss,<sup>1</sup> Jesús Ramírez-Bermúdez<sup>1</sup>

#### Abstract

Anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis is a potentially lethal clinical entity that belongs to the group of antibody-mediated encephalitis against synaptic proteins. It shows IgG antibodies against the NR1 subunit of the NMDA receptor (NMDA-R), which have been associated with psychiatric and neurological symptoms that develop in stages in the course of the disease. The predominance of neuropsychiatric symptoms in the early stages of the disease results in an increased number of patients that search for psychiatric evaluation as their first contact with the health system. For this reason, it is vital for physicians to recognize this entity as an important differential diagnosis in their clinical practice because, despite the severity of this condition, more than 75 % of patients achieve a substantial recovery with appropriate and timely treatment. We present a review of the literature on this disease, with special emphasis on the neuropsychiatric aspects.

**Key words:** Neuropsychiatric symptoms; Autoimmune encephalitis; NMDA-R; Clinical presentation

#### Resumen

La encefalitis por anticuerpos contra el receptor anti-N-metil-D-aspartato (NMDA) es una entidad clínica potencialmente letal perteneciente al grupo de las encefalitis mediadas por anticuerpos contra proteínas sinápticas. En esta se demuestran anticuerpos IgG contra el receptor de NMDA (NMDAr), asociados con síntomas psiquiátricos y neurológicos que se desarrollan por estadios en el curso de la enfermedad. El predominio de síntomas neuropsiquiátricos en las etapas tempranas provoca que un elevado porcentaje de pacientes busquen evaluación psiquiátrica como un primer contacto con el sistema de salud. Por esta razón, es vital que los médicos reconozcan esta entidad como un diagnóstico diferencial importante en la práctica clínica, puesto que, a pesar de la gravedad de esta condición, más de 75 % de los pacientes logra una recuperación sustancial con un tratamiento adecuado y oportuno. Presentamos una revisión de la literatura sobre esta enfermedad, con especial énfasis en los aspectos neuropsiquiátricos.

**Palabras clave:** Síntomas neuropsiquiátricos; Encefalitis autoinmune; NMDAr; Presentación clínica

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Dr. Manuel Velasco Suárez, Departamento de Neuropsiquiatría, Ciudad de México, México

<sup>2</sup>Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Dr. Manuel Velasco Suárez, Departamento de Urgencias Neurológicas, Ciudad de México, México

Correspondencia: Miguel Restrepo-Martínez.  
mrm87356@hotmail.com

Recibido: 15-08-2021  
Aceptado: 16-08-2021  
DOI: 10.29262/ram.v68i4.953

## Introducción

La encefalitis por anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato (anti-NMDAr) es una entidad clínica recientemente descrita, con un número creciente de casos reportados que señalan su importancia epidemiológica.<sup>1</sup> En esta se demuestran anticuerpos IgG contra la subunidad NR1 del NMDAr, que han sido asociados con la presentación de los síntomas neuropsiquiátricos característicos de la enfermedad.<sup>2</sup> Durante el primer mes del padecimiento, aproximadamente 90 % de los pacientes experimenta al menos cuatro de los seis grupos clínicos característicos: alteraciones de comportamiento o disfunción cognitiva, trastornos del habla, crisis epilépticas, trastornos del movimiento, compromiso del nivel de conciencia, síntomas autonómicos e hipoventilación.<sup>3</sup>

Aunque la encefalitis anti-NMDAr fue inicialmente descrita en mujeres jóvenes como un síndrome paraneoplásico asociado a teratomas ováricos, estudios subsecuentes han demostrado que también ocurre en hombres y niños, con y sin la presencia de una neoplasia concurrente.<sup>4</sup> A pesar de la severidad de esta condición, más de 75 % de los pacientes logra una recuperación sustancial con el tratamiento adecuado y oportuno.<sup>5</sup>

El predominio de síntomas neuropsiquiátricos en etapas tempranas provoca que un elevado porcentaje de pacientes con encefalitis anti-NMDAr busquen evaluación psiquiátrica como un primer contacto con el sistema de salud.<sup>6</sup> Por esto, es vital que los médicos psiquiatras y demás personal médico reconozcan esta entidad como un diagnóstico diferencial importante en los pacientes que se presentan por primera vez con síntomas neuropsiquiátricos complejos. Su identificación es el primer paso para instaurar un tratamiento dirigido a la enfermedad de forma oportuna.

El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión bibliográfica de la encefalitis anti-NMDAr, con énfasis en los siguientes temas: epidemiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento.

## Contexto histórico

La encefalitis por anti-NMDAr forma parte de un grupo de entidades inmunomediadas secundarias a la producción de anticuerpos contra proteínas sinápticas.<sup>7</sup> Roberta Vitaliani *et al.*, en 2005, describieron cuatro mujeres jóvenes que desarrollaron síntomas neuropsiquiátricos agudos, crisis epilépticas, alteraciones de la memoria, disminución del nivel de conciencia e hipoventilación asociados a teratoma ovárico y cambios inflamatorios en el líquido cefalorraquídeo (LCR).<sup>8</sup> Posteriormente, Dalmau *et al.* identificaron la producción de anticuerpos contra el NMDAr en 12 pacientes con características clínicas similares. En este primer reporte se pensaba que la enfermedad correspondía a un fenómeno paraneoplásico asociado principalmente a teratomas ováricos y, por lo tanto, ocurría predominantemente en mujeres.<sup>9</sup> No obstante, un año después Eker *et al.* reportaron el primer caso de encefalitis

anti-NMDAr en presencia de un teratoma testicular y seminoma metastásico.<sup>10</sup> Más recientemente, se ha encontrado que la encefalitis por anti-NMDAr no es necesariamente un fenómeno paraneoplásico y puede ocurrir en ausencia de tumores, tanto en mujeres como hombres.<sup>11</sup>

## Epidemiología

### Frecuencia de la enfermedad

El descubrimiento de la encefalitis anti-NMDAr es reciente, por lo cual su incidencia persiste indeterminada.<sup>11</sup> Sin embargo, con base en estudios recientes y en un incremento de los casos reportados mundialmente, es posible sospechar que se trata de una entidad relativamente frecuente.<sup>1</sup> Un estudio multicéntrico prospectivo realizado en el Reino Unido que identificó a 203 pacientes con encefalitis por diferentes causas, mostró que la encefalitis anti-NMDAr era la segunda etiología más frecuente de encefalitis autoinmune (después de la encefalomiелitis aguda diseminada) y la primera causa de encefalitis mediada por anticuerpo.<sup>12</sup> Entre septiembre de 2007 y febrero de 2011, el California Encephalitis Project evaluó a 716 pacientes diagnosticados con encefalitis. De los casos con etiología identificada, la encefalitis anti-NMDAr fue la forma más frecuente, aun por encima de enterovirus, virus herpes simple-1, virus de la varicela Zóster y virus del Oeste del Nilo.<sup>13</sup>

### Características demográficas de los pacientes con encefalitis anti-NMDAr

Las personas que padecen encefalitis anti-NMDAr suelen ser jóvenes, con una edad media de presentación de 21 años.<sup>5</sup> Sin embargo, el intervalo de edad de presentación comprende un espectro de edades amplio, desde los pocos meses de edad (el más joven de los pacientes hasta ahora estudiados tenía dos meses) hasta más de 85 años.<sup>5,11</sup> En un estudio de cohorte, aproximadamente 40 % de los pacientes tuvo menos de 18 años de edad, mientras solo 5 % fue mayor de 45 años.<sup>5</sup> Si bien existe una importante predilección hacia el sexo femenino (4:1), los hombres también pueden afectarse de forma relevante y corresponden a entre 25 y 30 % de los afectados.<sup>1,5</sup> En población pediátrica, la media de edad es de aproximadamente los 8 años y la relación de los sexos es de 1:1.<sup>14</sup>

### Factores desencadenantes de la enfermedad

Aunque la encefalitis anti-NMDAr fue descrita como un síndrome paraneoplásico asociado a teratomas ováricos, estudios subsecuentes demostraron que también ocurre en hombres y niños, con y sin evidencia de una neoplasia concurrente.<sup>15</sup> Cerca de 50 % de las mujeres jóvenes con encefalitis anti-NMDAr tiene un teratoma ovárico que contiene tejido nervioso indiferenciado. En niños y hombres, la frecuencia de tumores es menor y la histología distinta.<sup>5</sup> Tanto hombres y mujeres mayores de 45 años que presentan un tumor mues-

tran una mayor asociación a carcinoma.<sup>5,15</sup>

### Teratoma de ovario

Cerca de la mitad de las mujeres jóvenes con encefalitis anti-NMDAr presenta un teratoma ovárico demostrable, que contiene tejido nervioso indiferenciado.<sup>5</sup> Los antígenos liberados por estas células tumorales son capturados por las células presentadoras de antígeno, luego procesadas y presentadas a las células B en los ganglios linfáticos, donde inician la producción de anticuerpos. Al cruzar la barrera hematoencefálica o llegar al cerebro vía plexos coroideos, las células B se someten a una reestimulación y maduran hacia células plasmáticas productoras de anticuerpos.<sup>16</sup> Estas células plasmáticas tienen vidas media largas y un papel primordial en la patogénesis y en las manifestaciones clínicas de la enfermedad.<sup>17</sup> Se ha demostrado que una alta concentración de anticuerpos en el LCR por meses o años después de la recuperación clínica.<sup>16</sup>

### Encefalitis herpética

Por otra parte, la encefalitis por el virus del herpes simple (VHS) se ha descrito como otro disparador frecuente de las encefalitis autoinmunes.<sup>18</sup> Aproximadamente 20 % de los pacientes con encefalitis por VHS desarrollan anticuerpos contra el NMDAr. Estos pacientes pueden ser diagnosticados como una secuela de la infección viral y, de ser identificados, tienen una menor tasa de respuesta al tratamiento.<sup>18</sup> Cabe señalar que en más de la mitad de los casos puede no encontrarse ningún disparador de la enfermedad.<sup>11</sup>

## Fisiopatología de las alteraciones neuropsiquiátricas

### Interacción anticuerpo-receptor

El NMDAr está compuesto por cuatro subunidades (dos subunidades GluN1 y dos subunidades GluN2) y actúa como receptor ionotrópico, tanto a nivel presináptico como post-sináptico. Las subunidades GluN1 están siempre presentes, mientras que el tipo de subunidad GluN2 (A,B, C, D) varía de acuerdo con la región cerebral, la localización sináptica o extrasináptica y la etapa del desarrollo cerebral.<sup>19</sup> Si bien el NMDAr tiene un papel crucial en los mecanismos de plasticidad sináptica necesarios para el aprendizaje, la memoria y la cognición, también se ha relacionado con procesos de excitotoxicidad y muerte neuronal.<sup>20</sup> Un estado de hiperfunción y regulación a la alta del NMDAr se puede asociar a actividad epiléptica,<sup>21</sup> mientras que la hipofunción o inhibición de este receptor puede estar asociada a psicosis.<sup>22</sup>

En la encefalitis anti-NMDAr, los anticuerpos van dirigidos específicamente contra una región extracelular de la subunidad GluN1.<sup>16,17,18,19,20,21,22,23</sup> Estos tienen efectos patogénicos demostrados, tanto en modelos *in vitro* como *in vivo*, que resultan en un síndrome potencialmente reconocible.<sup>16</sup> Estas características los diferencian de los anticuerpos descritos en una amplia variedad de procesos (lupus eritematoso

sistémico, neurodegeneración, procesos víricos, entre otros), en los que la diana son las subunidades GluN2.<sup>24</sup> Estos anticuerpos no se asocian a ningún síndrome clínico específico y su valor clínico es incierto en la mayoría de los casos.<sup>25</sup>

### Antagonistas del receptor NMDA como un modelo farmacológico

Los pacientes con encefalitis anti-NMDAr desarrollan un síndrome que evoluciona en estadios semejantes a los observados con la administración de antagonistas no competitivos del NMDAr, como fenilciclidina o ketamina.<sup>16</sup> A continuación, planteamos dos escenarios mostrando las semejanzas entre estas dos entidades:

- A bajas dosis, los antagonistas no competitivos del NMDAr producen alteraciones sensorio-perceptivas (ilusiones), ideas paranoides y de referencia, además de déficits en el desempeño de las funciones ejecutivas.<sup>26</sup> Clínicamente, esto corresponde con la presentación prominente de síntomas neuropsiquiátricos en etapas iniciales o residuales de encefalitis anti-NMDAr y en formas leves de la misma.
- A dosis más altas de fenilciclidina o ketamina puede presentarse psicosis, agitación, alteraciones de la memoria, comportamientos estereotipados y poca respuesta al dolor.<sup>27</sup> Finalmente, a dosis muy altas suele desarrollarse anestesia disociativa, estados de catatonia y coma.<sup>28</sup> Estos efectos corresponden con las formas graves de la encefalitis anti-NMDAr caracterizados por discinesias, respuestas paradójicas, catatonia y disfunción autonómica.<sup>16</sup>

No obstante, algunos autores buscan refutar el constructo de la encefalitis anti-NMDAr como una hipofunción global del NMDAr mediante modelos que demuestran hiperfunción del receptor durante etapas tempranas de la enfermedad, para luego alcanzar un estado de hipofunción global. En este caso, los anticuerpos pueden actuar como agonistas o antagonistas del NMDAr y provocar un cambio de señalización en los sitios con mayor actividad del receptor, explicando ciertas características clínicas de la enfermedad que no logran ajustarse en forma satisfactoria al modelo de hipofunción global del NMDAr, por ejemplo, las crisis epilépticas, las discinesias y la catatonia.<sup>29</sup>

### Alteraciones neuroanatómicas relevantes para entender la presentación neuropsiquiátrica

La encefalitis anti-NMDAr se asocia a anomalías observables en los estudios de resonancia magnética. Un 50 % de los pacientes cursa con hiperintensidades en la secuencia FLAIR en regiones elocuentes para la regulación del comportamiento: lóbulo temporal medial (amígdala e hipocampo), ínsula, ganglios basales, corteza del cíngulo y corteza frontal.<sup>2,30</sup> Estas estructuras se asocian a procesos cognitivos y emocionales, así como a la regulación del comportamiento

en general, lo cual es clave para entender la formación de síntomas psiquiátricos prominentes en esta enfermedad<sup>31</sup> (Figura 1). Algunos fenómenos, como la catatonía, son difíciles de explicar como resultado de anomalías focales de la anatomía cerebral, por lo cual se proponen modelos de desequilibrio entre la vía directa y la vía indirecta en los circuitos frontoestriatales.<sup>32</sup> En estos modelos, la internalización del receptor NMDA que resulta de la acción de los anticuerpos genera una desactivación de neuronas GABAérgicas en el estriado, lo cual, a su vez, provoca disregulación de la liberación de dopamina y de las proyecciones glutamatérgicas del tálamo.<sup>32</sup> En el largo plazo, el daño hipocampal estructural se asocia a secuelas cognitivas, en particular mnésicas.<sup>33</sup>

### Manifestaciones clínicas

La encefalitis anti-NMDAr suele instaurarse de forma subaguda, comprometiendo diferentes dominios sintomáticos en un espectro amplio de gravedad.<sup>34</sup> Las manifestaciones neu-

ropsiquiátricas ocurren en etapas iniciales de la enfermedad en la mayoría de los casos, pudiendo semejar un trastorno mental primario.<sup>35,36,37,38</sup>

Se ha propuesto una presentación clínica por estadios, que Maneta *et al.* dividen en temprano, medio y tardío<sup>6</sup> (Cuadro 1). Muchos pacientes comienzan con un cuadro prodrómico pseudoviral con cefalea o fiebre; en una serie de 100 individuos con encefalitis, en las semanas previas a la presentación, 86 % tuvo cefalea, fiebre o síntomas semejantes a los de una infección viral.<sup>4</sup> Graus, Dalmau *et al.*<sup>3</sup> dividen las manifestaciones clínicas de los pacientes con encefalitis anti-NMDAr en seis dominios clínicos que se describirán a continuación, con especial énfasis en las manifestaciones neuropsiquiátricas:

**Disfunción cognitiva o comportamiento anormal**

Cerca de 80 % de los pacientes con encefalitis anti-NMDAr desarrolla síntomas psiquiátricos prominentes,<sup>4</sup> incluyendo

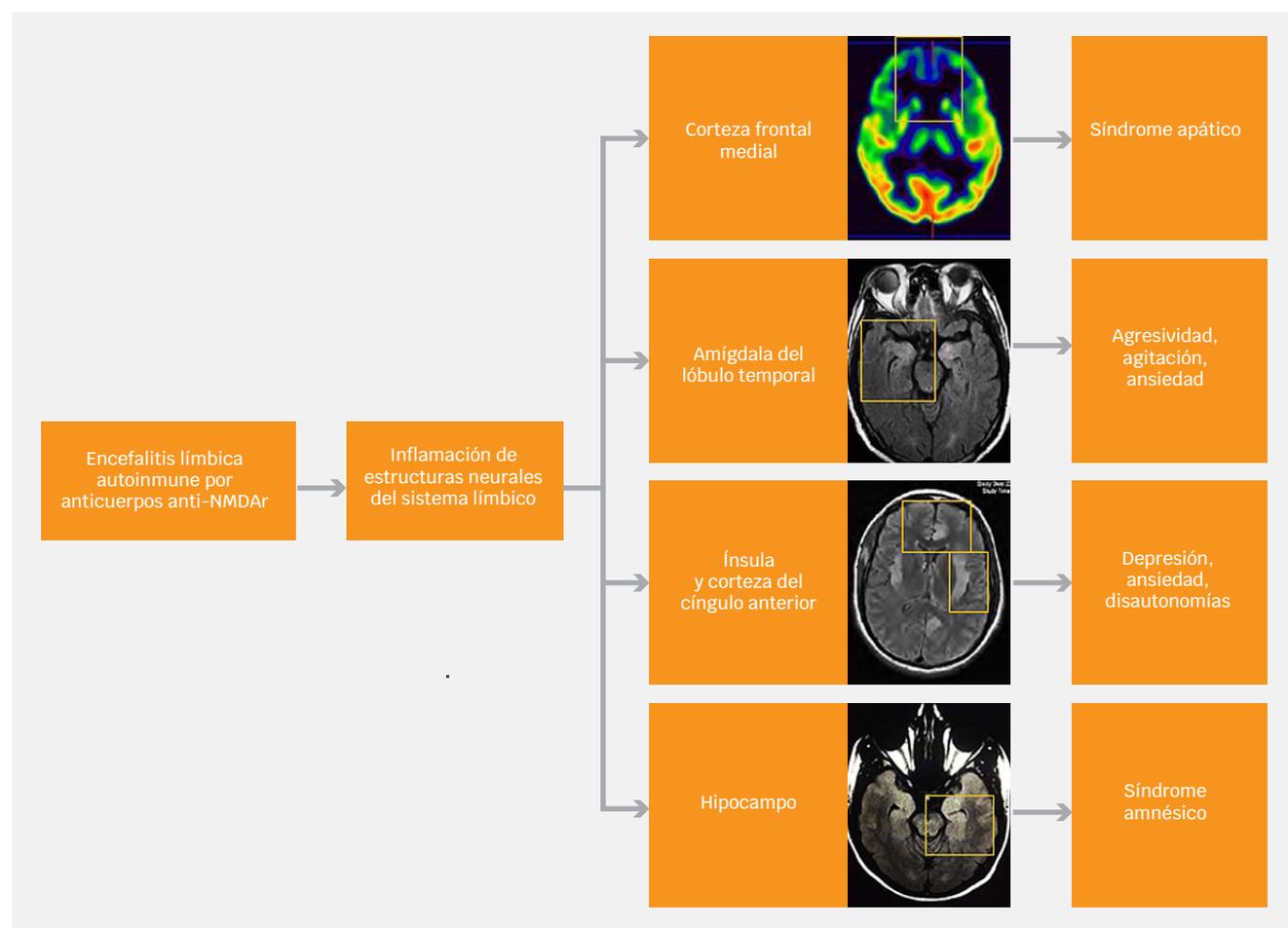


Figura 1. Alteraciones neuroanatómicas relevantes para entender la presentación neuropsiquiátrica en pacientes con encefalitis anti-NMDAr.<sup>28,29</sup>

**Cuadro 1.** Estadios clínicos de la encefalitis anti-NMDAr<sup>6,11</sup>

Estadio	Características clínicas
Temprano	Semana 1: pródromo viral con cefalea y fiebre
Medio	Semana 1-3: síntomas neuropsiquiátricos como ideas delirantes, alucinaciones, manía, agitación, cambios en el discurso, desorganización (frecuente crisis epilépticas).
Tardío	Semanas a meses: complicaciones neurológicas como crisis epilépticas, trastornos del movimiento, disautonomía, hipoventilación central.
Recuperación	Meses a años: se da en un orden inverso al visto durante la instauración de la enfermedad.
Residual	Déficits a largo plazo: disfunción ejecutiva, impulsividad, desinhibición, trastornos del sueño.

ansiedad, irritabilidad, agresividad, insomnio, paranoia, alucinaciones visuales o auditivas, desinhibición sexual, manía, depresión, psicosis y catatonía.<sup>4,39,40</sup> En ambos sexos, los síntomas psiquiátricos son las manifestaciones iniciales más frecuentes, 54 % en hombres y 67 % en mujeres.<sup>39</sup> La presencia de estos síntomas hace que la mayoría de los pacientes, 62 % en algunas cohortes, sean referidos a servicios psiquiátricos durante los primeros días de la enfermedad.<sup>41</sup>

Los síntomas psicóticos se han descrito como “profundamente fragmentados”, con ideas delirantes pobremente sistematizadas, cuando se comparan con los encontrados en personas con trastornos psicóticos.<sup>35</sup> Un estudio reportó que aproximadamente 20 % de los pacientes con alteraciones comportamentales nunca desarrollan síntomas psicóticos.<sup>42</sup> A diferencia de los pacientes con el primer episodio de psicosis (PEP), las personas con encefalitis anti-NMDAr son predominantemente mujeres jóvenes, incluso menores de 18 años, que reportan altas tasas de agitación, agresividad y catatonía.<sup>42,43,44</sup> adicionalmente, pueden verse otras presentaciones como risa o llanto patológico, predominio de alucinaciones visuales e inicio rápido de déficit mnésico, escasamente reportado en sujetos con primer episodio de psicosis.<sup>42,45</sup>

La catatonía parece ser un síndrome que puede ayudar en la identificación temprana de la encefalitis anti-NMDAr. Recientemente, Warren *et al.* reportaron que aproximadamente 32 % de los paciente presentó catatonía durante el curso de la enfermedad.<sup>42</sup> Sin embargo, en estudios prospectivos con uso sistemático de instrumentos específicos se ha reportado una frecuencia más alta (72 %) de catatonía, la cual, en la mayoría de casos, se puede asociar con *delirium*.<sup>46</sup> Interesantemente, la catatonía puede fluctuar entre una agitación psicomotriz grave y periodos de retraimiento, estupor y mutismo.<sup>42,47</sup> El reconocimiento de síntomas catatónicos asociados a síntomas de *delirium* (fluctuación) podría ayudar a sospechar esta entidad, evitando que se catalogue como una psicosis primaria, lo que habitualmente retrasa el tratamiento.

Aunque los síntomas psiquiátricos aislados son raros (aproximadamente en 4 %), pueden ocurrir al inicio de la

enfermedad o durante recaídas y suelen corresponder a ideas delirantes, alteraciones afectivas (usualmente manía) y agresividad.<sup>43</sup> En un estudio que incluyó a 23 pacientes con síntomas psiquiátricos aislados, 74 % presentaba ideas delirantes, 43 % alucinaciones auditivas o visuales, 57 % agresividad y 70 % un componente afectivo. Un reporte de caso demostró que los síntomas psiquiátricos sin compromiso neurológico pueden persistir por 14 años.<sup>48</sup> Interesantemente, 83 % de los pacientes con episodios psiquiátricos aislados durante el curso de esta enfermedad tuvo buen pronóstico con respuesta a inmunoterapia y resección tumoral.<sup>48</sup>

La disfunción cognitiva también se ha descrito como síntoma de presentación,<sup>40</sup> incluyendo la presencia de dificultades en memoria de corto plazo y concentración. Sin embargo, estos síntomas no han sido tomados en cuenta para ser parte de los criterios diagnósticos, dada la dificultad para valorarse en los pacientes con psicosis o agitación.<sup>3</sup> Otros autores han observado que los individuos con encefalitis anti-NMDAr pueden manifestar alteraciones en la percepción del tiempo.<sup>49</sup> Los síndromes afásicos como presentación inicial de esta enfermedad también ha sido reportada.<sup>50</sup>

#### Alteraciones del habla

Las anomalías del habla suceden hasta en 70 % de los pacientes. Algunos presentan presión del habla (*pressured speech*) en fases tempranas de la enfermedad, aunque característicamente el discurso disminuye de forma progresiva hasta llegar al mutismo.<sup>2,42</sup>

#### Crisis epilépticas

Las crisis epilépticas pueden presentarse en la fase aguda en 80.7 % de los pacientes y suelen ser más frecuentes en hombres.<sup>51,52</sup> Estas crisis pueden ser únicas en 19 %, repetidas en 30 % o, incluso, llevar a estatus epiléptico en 25 %. La presencia de tumor se asoció a la posibilidad de recurrencia de las crisis, desarrollo de estado epiléptico, coma e ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI). No obstante, generalmente los pacientes se encuentran libres de crisis a lo largo de dos años de seguimiento.<sup>51</sup>

### Trastornos del movimiento

Las alteraciones del movimiento pueden variar en gravedad, desde discinesias orolinguales hasta el mantenimiento de posturas anormales y opistótonos; las más frecuentes son las discinesias orofaciales, si bien también se han documentado movimientos coreicos, balismo, atetosis, rigidez y miorritmia.<sup>39</sup> Kleinig *et al.* describieron movimientos repetitivos y cuasirrítmicos de músculos deglutorios y de las extremidades, que persisten durante periodos de ausencia de respuesta al medio, los cuales consideraron característicos de la enfermedad.<sup>53</sup>

### Alteración del nivel de conciencia

En los pacientes puede presentarse todo el espectro de trastornos del estado de conciencia, desde somnolencia y estupor hasta coma. Es relevante señalar que también pueden no presentarse y solo existir fallas cognitivas. Los episodios de agitación pueden alternarse con estados catatónicos y el cuadro clínico puede evolucionar hacia el coma.<sup>2</sup>

### Disfunción autonómica e hipoventilación central

Las alteraciones autonómicas como hipertermia, taquicardia, sialorrea, fluctuaciones de la presión arterial y bradicardia pueden presentarse con distintas frecuencias y etapas de la enfermedad; 50 % de los pacientes necesita soporte ventilatorio mecánico debido a hipoventilación central.<sup>5</sup>

Si bien los síntomas cognitivos y comportamentales son las manifestaciones iniciales más frecuentes en los adultos, en los niños suelen presentarse predominantemente con síntomas neurológicos (crisis epilépticas, movimientos anormales). Las alteraciones mnésicas, estatus epiléptico, hipoventilación central, alteraciones del sueño y neumonía se han observado con mayor frecuencia en los adultos, lo cual se correlaciona con un peor pronóstico en esta población.<sup>14,54</sup>

## Diagnóstico

En año 2016, Graus *et al.* desarrollaron un procedimiento clínico para el diagnóstico de las encefalitis autoinmunes, orientado a seleccionar a los pacientes de tal forma que reciban tratamiento oportunamente. Estos criterios incluyen diferentes niveles de certeza (posible, probable y definitiva) para diferentes entidades inmunomediadas, incluyendo la encefalitis anti-NMDAr. Este abordaje considera una encefalitis autoinmune y antiNMDAr probable cuando los pacientes cumplen los criterios clínicos y paraclínicos expuestos en el Cuadro 2. El diagnóstico de encefalitis anti-NMDAr es definitivo en presencia de uno o más de los seis grupos mayores de síntomas y la demostración de anticuerpos IgG anti-GluN1 en LCR, considerando la exclusión razonable de otros trastornos.<sup>3</sup>

En el contexto de un cuadro clínico compatible, algunos estudios paraclínicos comúnmente disponibles pueden apoyar el diagnóstico de encefalitis anti-NMDAr. La imagen por resonancia magnética (IRM) cerebral puede demostrar

hiperintensidades en la secuencia FLAIR en el lóbulo temporal medial, ínsula, tallo cerebral, ganglios basales o corteza (Figura 2). Ahora bien, hasta 50 % de los pacientes puede tener IRM normal.<sup>2</sup>

El electroencefalograma (EEG) es anormal en la mayoría de los pacientes (en 85 a 90 %); no obstante, sus hallazgos suelen ser inespecíficos (actividad lenta y desorganizada). En algunos casos, los registros pueden mostrar actividad epiléptica focal o generalizada.<sup>2</sup> Treinta por ciento de los pacientes con encefalitis anti-NMDAr presenta un patrón conocido como *delta brush* extremo (*extreme delta brush*), asociado a cuadros clínicos más graves y prolongados<sup>55,56</sup> (Figura 3).

El análisis del LCR es anormal en 80 % de los pacientes al inicio de la enfermedad y cerca de 90 % en etapas posteriores.<sup>2,57</sup> Este porcentaje podría ser menor: una revisión sistemática de casos reportados estimó que solo 58 % de los pacientes presentaba LCR anormal.<sup>1</sup> En las fases iniciales de la enfermedad, los estudios de rutina del LCR pueden ser normales, salvo por la presencia de anticuerpos anti-NMDAr. Espinola Nadurille *et al.*, reportan que la presencia de LCR no inflamatorio representa retraso en el diagnóstico correcto y en el inicio de tratamiento inmunomodulador.<sup>58</sup>

La tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodesoxiglucosa (18-FDG PET) debe ser considerada para el diagnóstico de encefalitis límbica cuando la IRM resulta ser normal.<sup>3</sup> En la encefalitis anti-NMDAr puede mostrar metabolismo cerebral con gradiente frontooccipital disminuido en regiones mediales de los lóbulos occipitales.<sup>59</sup> La utilización de esta herramienta ha sido defendida por algunos autores puesto que puede ser útil para el diagnóstico y en la búsqueda de tumores asociados. Si bien la detección del anticuerpo anti-NMDAr en el LCR es el biomarcador de elección, el hipometabolismo occipital medial puede ayudar en el abordaje y seguimiento de los pacientes<sup>59</sup> (Figura 4). La Figura 5 resume cómo realizar el procedimiento diagnóstico de los pacientes con sospecha de encefalitis anti-NMDAr.

## Presencia de anticuerpos anti-NMDAr en pacientes con síntomas psiquiátricos

El advenimiento de encefalitis anti-NMDAr ha significado un cambio en la forma de llevar a cabo el diagnóstico de los pacientes que se presentan a los servicios médicos con síntomas psicóticos, alteraciones del comportamiento y síntomas catatónicos de instauración aguda o subaguda. Estos pacientes son abordados inicialmente por el servicio de psiquiatría y es solo ante el desarrollo de crisis epilépticas o discinesias que se advierte la posibilidad de encefalitis.<sup>6</sup> Sin embargo, aproximadamente 4 % de los casos de encefalitis anti-NMDAr puede presentarse con síntomas psiquiátricos aislados.<sup>48</sup>

Algunos autores han recomendado la medición de anticuerpos anti-NMDAr en pacientes con manifestaciones psiquiátricas.<sup>60,61,62</sup> Maneta *et al.* propusieron factores clave para considerar la posibilidad de encefalitis anti-NMDAr en un

**Cuadro 2.** Describe los criterios diagnósticos que se deben cumplir para los diferentes grados de certeza (probable o definida) de la encefalitis antirreceptor NMD3

**Encefalitis anti-receptor NMDA probable**

1. Inicio rápido (menor a tres meses) de al menos cuatro de los siguientes seis grupos principales de síntomas:
  - Comportamiento anormal o disfunción cognitiva.
  - Disfunción del habla (habla apresurada, reducción verbal, mutismo).
  - Crisis epilépticas.
  - Trastorno del movimiento, discinesias o rigidez / posturas anormales.
  - Disminución del nivel de conciencia.
  - Disfunción autonómica o hipoventilación central.
2. Al menos uno de los siguientes resultados de estudios de laboratorio:
  - EEG anormal (enlentecimiento focal o difuso, actividad desorganizada, actividad epiléptica o *extreme delta brush*”).
  - LCR con pleocitosis o bandas oligoclonales.
3. El diagnóstico también puede realizarse en presencia de tres de los grupos de síntomas anteriores, acompañados de un teratoma sistémico.
4. Excluir de historia reciente de encefalitis por virus herpes simple o virus de la encefalitis Japonesa B, los cuales pues resultar en recaída de síntomas neurológicos recurrentes mediados por el sistema inmunitario.

**Encefalitis antirreceptor NMDA definida**

1. El diagnóstico se puede realizar en presencia de uno o más de los seis grupos principales de síntomas y anticuerpos IgG anti-GluN1; si solo se dispone de suero, deben incluirse pruebas de confirmación (por ejemplo, neuronas vivas o inmunohistoquímica tisular, además del ensayo basado en células).
2. Excluir historia reciente de encefalitis por virus herpes simple o virus de la encefalitis japonesa B, los cuales pues resultar en recaída de síntomas neurológicos recurrentes mediados por el sistema inmunitario

EEG = electroencefalograma, LCR = líquido cefalorraquídeo.

primer episodio de psicosis: sexo femenino, pródromo de síntomas gripales, psicosis y catatonía de inicio súbito, crisis epilépticas, presencia de malignidad, disfunción autonómica grave y empeoramiento de síntomas con el uso de antipsicóticos.<sup>6</sup>

**Diagnóstico diferencial**

La encefalitis anti-NMDAr puede presentarse en la práctica clínica de neurólogos o psiquiatras, por lo que los diagnós-

tics diferenciales de esta condición transitan en el campo de ambas especialidades. En las etapas tempranas de la enfermedad, las alteraciones conductuales llevan a que los diagnósticos diferenciales psiquiátricos sean los primeros en considerarse.<sup>40,63</sup>

El diagnóstico de primer episodio psicótico es el diagnóstico inicial más común reportado en la literatura en presencia de delirios, alucinaciones o manifestaciones ca-

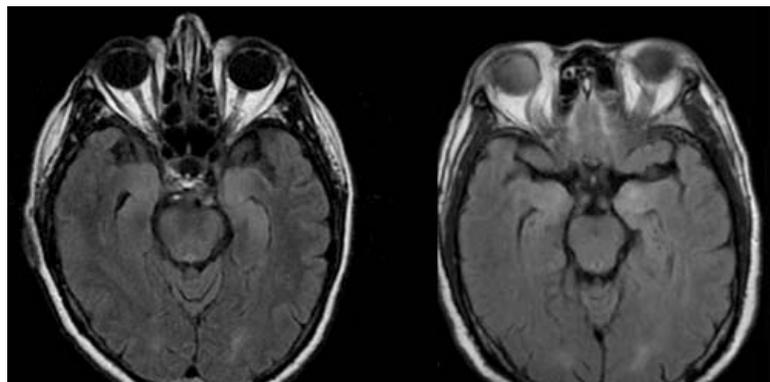


Figura 2. Imagen de resonancia magnética cerebral en secuencia T2 FLAIR con cortes axiales a nivel del lóbulo temporal medial. Se observa incremento bilateral en la intensidad de señal de las cabezas de los hipocampos. Mujer de 22 años, con diagnóstico de encefalitis anti-NMDAr definitiva.



Figura 3. EEG con patrón *extreme delta brush*. Montaje bipolar longitudinal doble banana, filtro de baja 1 Hz (0.3 CT), filtro de alta 50 Hz, filtro de Notch 60 Hz. Sensibilidad en 7  $\mu$ V/mm. El estudio pertenece a una mujer de 16 años con cuadro grave de encefalitis anti-NMDAr.

tatónicas. La presencia de rigidez y alteración del estado de consciencia es frecuente en los pacientes con encefalitis anti-NMDAr y puede confundirse con síndrome neuroléptico maligno, especialmente cuando se han prescrito neurolépticos.<sup>35,40</sup> Los diagnósticos diferenciales neurológicos incluyen encefalitis viral, vasculitis del sistema nervioso central, además de otras formas de encefalitis autoinmunes. Las discinesias o movimientos estereotipados pueden confundirse con crisis epilépticas y, en ocasiones, pueden ser diagnosticados como un estado epiléptico.<sup>40,63</sup>

### Búsqueda de tumores

Los pacientes con diagnóstico de encefalitis anti-NMDAr deben ser evaluados para detectar tumores al inicio de la enfermedad. Si el cribado tumoral inicial es negativo, se recomienda el seguimiento durante un plazo de dos a tres años, particularmente en mujeres jóvenes.<sup>11</sup> Para la búsqueda de neoplasias ováricas se recomienda el uso de ultrasonido transvaginal, seguido preferentemente de IRM o tomografía abdominopélvica. Si se sospechan neoplasias en hombres es recomendable el uso de ultrasonido o de tomografía abdominopélvica.<sup>5,11</sup>

### Tratamiento encefalitis anti-NMDAr

Aún no existen guías para el tratamiento de la encefalitis anti-NMDAr. Las decisiones respecto a este deben ser individualizadas, teniendo en cuenta la edad del paciente, la presencia o ausencia de tumor y la gravedad de la enfermedad.<sup>39</sup> Estas intervenciones están basadas en estudios observacionales y en la experiencia clínica de grupos de expertos. Las recomendaciones sugeridas por los grupos expertos estratifican el tratamiento en primera y segunda línea. El tratamiento de primera línea involucra el uso temprano de bolos de metilprednisolona (1 g) vía intravenosa durante cinco días (en adultos), asociado con inmunoglobulina humana (2 g/kg dosis total) vía intravenosa o terapia de recambio plasmático (cinco sesiones).<sup>64</sup> La resección quirúrgica del tumor, cuando está presente, se considera el tratamiento definitivo de la enfermedad y debe ser acompañado de intervenciones inmunomoduladoras.<sup>5</sup> De no obtener una respuesta favorable, se recomienda terapia inmunosupresora de segunda línea con rituximab, ciclofosfamida o su combinación.<sup>51</sup> Una conducta cada vez más utilizada, no solo en casos graves, sino de forma sistemática en todos los pacientes, es la adición de rituximab en la terapia de primera línea orientado a la disminución del riesgo de recurrencias a largo plazo.<sup>5</sup>

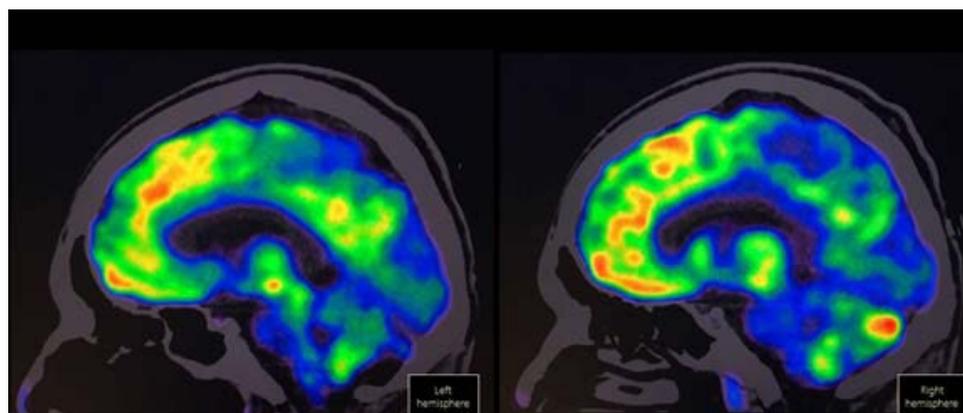


Figura 4. 18-FDG PET en un hombre de 37 años con encefalitis anti-NMDAr definitiva, manifestada por cuadro clínico de predominio psicótico con síntomas nihilistas y catatónicos, quien muestra hipometabolismo occipital medial.

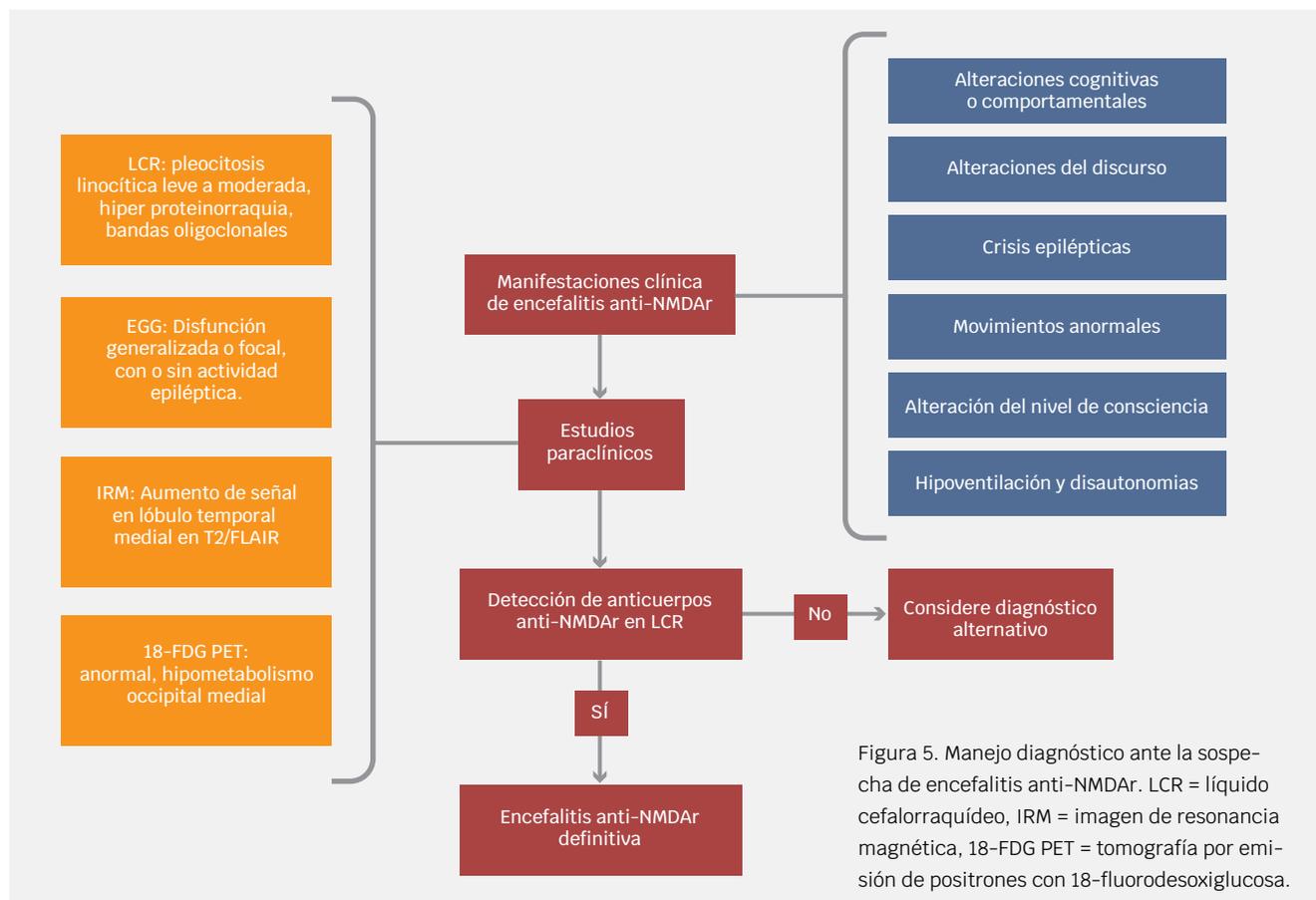


Figura 5. Manejo diagnóstico ante la sospecha de encefalitis anti-NMDAr. LCR = líquido cefalorraquídeo, IRM = imagen de resonancia magnética, 18-FDG PET = tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodesoxiglucosa.

### Tratamiento de síntomas neuropsiquiátricos

La literatura es escasa en cuanto al manejo de los síntomas neuropsiquiátricos de estos pacientes. Frecuentemente se describen como resistentes al tratamiento y existe la necesidad de utilizar múltiples psicotrópicos. Ante la presencia de síntomas psicóticos se ha reportado el uso tanto de antipsicóticos típicos como atípicos.<sup>35,40,65</sup> Los antipsicóticos típicos, especialmente los de mayor bloqueo D2 (haloperidol), pueden causar acatisia, distonía, temblor y empeorar la agitación, además de su potencial para precipitar un síndrome neuroléptico maligno.<sup>66,67</sup> En casos de agitación severa, ha sido reportado el uso de benzodiazepinas y antipsicóticos de segunda generación con diferentes tasas de éxito.<sup>65</sup>

En cuanto a los síntomas afectivos, los estabilizadores de ánimo como el litio y el ácido valproico han sido utilizados para el manejo de los síntomas maniformes: el ácido valproico podría ser de mayor beneficio por provocar sedación y podría ser de utilidad en el tratamiento y profilaxis de crisis epilépticas.<sup>36,56</sup> En casos de insomnio, las benzodiazepinas, la trazodona, la melatonina y la clonidina son prescritas con relativa frecuencia.<sup>65</sup>

Ante los síntomas catatónicos, las benzodiazepinas permanecen como la primera línea. El uso de antipsicóticos en

este subgrupo de pacientes continúa siendo controversial, especialmente cuando se trata de antipsicóticos típicos.<sup>68</sup> En los casos con respuestas inadecuadas o parciales a otras opciones de tratamiento, la terapia electroconvulsiva (TEC) ha tenido buenos desenlaces en relación con los síntomas catatónico, psicóticos y afectivos.<sup>69</sup> La TEC debe garantizarse en los pacientes que se presentan con catatonia maligna o refractaria a otras modalidades terapéuticas. De igual forma, la TEC ha resultado efectiva en diferentes reportes de casos en pacientes críticos con estados epilépticos refractarios, además de utilizar ketamina.<sup>65,70</sup>

### Evolución y pronóstico

Globalmente el pronóstico es favorable en los pacientes con encefalitis anti-NMDAr que responden a manejo inmunomodulador de primera línea, así como en aquellos con inicio temprano del tratamiento de segunda línea.<sup>5,71</sup> El curso de la recuperación sigue un orden inverso a la presentación de los síntomas. Primero se presenta reemergencia del coma junto con la estabilización de las funciones autonómicas, disminución del requerimiento de soporte ventilatorio y el cese de los trastornos del movimiento. A medida que la recuperación avanza, el nivel de consciencia y la interacción con el medio

mejoran.<sup>5,11</sup> Los síntomas cognitivos, relacionados con la interrupción de las funciones ejecutivas (atención, planeación y memoria de trabajo) y del comportamiento social (impulsividad, apatía y desinhibición) suelen ser los últimos en mejorar.<sup>72,73</sup> Luego del tratamiento y en la fase de recuperación, los pacientes pueden ser monitoreados periódicamente en su nivel de funcionalidad y cognición para la detección de recaídas. Los anticuerpos pueden seguir detectándose en el LCR durante meses después del cuadro agudo y no deben utilizarse aisladamente para decidir manejo con inmunoterapia a largo plazo.<sup>4,74</sup>

El inicio precoz de la inmunoterapia y la ausencia de ingreso a unidades de cuidados intensivos son de buen pronóstico.<sup>75</sup> No obstante, existe un riesgo estimado de recidiva de 10 a 25 % incluso años después de la resolución del primer episodio.<sup>5</sup> Este riesgo es mayor en los pacientes en quienes no se detectan tumores o en quienes reciben inmunoterapia de forma tardía. En caso de recidiva, el manejo terapéutico debe ser similar al del primer episodio, en el entendido que los cuadros de recaída suelen ser de menor gravedad que los primeros episodios, predominando los síntomas cognitivos.<sup>5</sup>

## Conclusiones

A una década del descubrimiento de la encefalitis anti-NMDAR y la publicación de la primera serie de 100 casos,<sup>63</sup> podemos concluir lo siguiente:

- A pesar del desconocimiento exacto de la frecuencia de la enfermedad, se sabe que ocupa una prevalencia alta entre las encefalitis.<sup>12,13</sup>

- El debut con síntomas neuropsiquiátricos requiere una alta sospecha clínica que se fortalece con la realización de una historia clínica detallada y con el soporte de auxiliares diagnósticos como análisis de citoquímico y citológico de líquido cefalorraquídeo, realización de IRM, EEG y, cuando sea posible, 18-FDG PET para evitar la equivocación de clasificar el caso como una psicosis primaria. La utilización de neuroimagen estructural y citoquímico de LCR como únicos paraclínicos no descarta la enfermedad, ya que ambos estudios pueden ser normales en un porcentaje considerable de pacientes.<sup>2,51</sup>
- En caso de un cuadro de encefalitis en donde no se compruebe el origen infeccioso, se debe pensar en esta entidad y ofrecer inmunoterapia a pesar de no contar con el estudio de anticuerpos anti-NMDAR o, bien, si la obtención de resultados de estos es tardada.<sup>3</sup>
- Principalmente en mujeres adolescentes y adultas jóvenes debe descartarse, por los medios indicados, la presencia de teratoma ovárico, y en caso de encontrarse se debe proceder a su resección inmediata.<sup>3</sup>
- Las manifestaciones de la enfermedad llaman a la colaboración inter y multidisciplinaria de disciplinas dentro la medicina general, medicina interna, ginecología, inmunología, neuropsicología y especialmente de especialidades y subespecialidades de la psiquiatría y neurología. Lo anterior apoyaría tanto el diagnóstico temprano como el tratamiento óptimo del episodio de encefalitis, así como la rehabilitación en caso de secuelas.

## Referencias

1. Zhang L, Wu M-Q, Hao Z-L, Chiang SMV, 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;68:57-65.
2. Dalmau J, Lancaster E, Martínez-Hernández E, Rosenfeld MR. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol.* 2011;10(1):63-74. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70253-2
3. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016;15(4):391-404. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9
4. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 2008;7(12):1091-1098. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70224-2
5. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2013;12(2):157-165. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70310-1
6. Maneta E, Garcia G. Psychiatric manifestations of anti-NMDA receptor encephalitis: neurobiological underpinnings and differential diagnostic implications. *Psychosomatics.* 2014;55(1):37-44. DOI: 10.1016/j.psym.2013.06.002
7. Dalmau J, Graus F. Antibody-mediated encephalitis. *N Engl J Med.* 2018;378(9):840-851. DOI: 10.1056/NEJMra1708712
8. Vitaliani R, Mason W, Ances B, Zwerdling T, Jiang Z, Dalmau J. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol.* 2005;58(4):594-604. DOI: 10.1002/ana.20614
9. 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;61(1):25-36. DOI: 10.1002/ana.21050
10. Eker A, Saka E, Dalmau J, Kurne A, Bilen C, Ertoy D, et al. Testicular teratoma and anti-N-methyl-D-aspartate receptor-associated encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(9):1082-1083. DOI: 10.1136/jnnp.2008.147611
11. Guasp M, Dalmau J. Encefalitis por anticuerpos contra el receptor de NMDA. *Med Clin.* 2018;151(2):71-79. DOI: 10.1016/j.medcli.2017.10.015

12. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewly JP, Walsh AL, Morgan D, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(12):835-844. DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70222-X. DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70222-X
13. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, Tilley DH, Glaser A, et al. 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. DOI: 10.1093/cid/cir1038
14. Huang Q, Wu Y, Qin R, Wei X, Ma M. Clinical characteristics and outcomes between children and adults with anti-N-Methyl-d-Aspartate receptor encephalitis. *J Neurol.* 2016;263(12):2446-2455. DOI: 10.1007/s00415-016-8282-1
15. Irani SR, Vincent A. NMDA receptor antibody encephalitis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2011;11(3):298-304. DOI: 10.1007/s11910-011-0186-y
16. Dalmau J. NMDA receptor encephalitis and other antibody-mediated disorders of the synapse: the 2016 Cotzias Lecture. *Neurology.* 2016;87(23):2471-2482. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003414
17. Bortnick A, Allman D. What Is and what should always have been: long-lived plasma cells induced by T cell-independent antigens. *J Immunol.* 2013;190(12):5913-5918. DOI: 10.4049/jimmunol.1300161
18. Armangue T, Moris G, Cantarín-Extremera V, Conde CE, Rostasy K, Erro ME, et al. Autoimmune post-herpes simplex encephalitis of adults and teenagers. *Neurology.* 2015;85(20):1736-1743. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002125
19. Cull-Candy S, Brickley S, Farrant M. NMDA receptor subunits: diversity, development and disease. *Curr Opin Neurobiol.* 2001;11(3):327-335. DOI: 10.1016/S0959-4388(00)00215-4
20. Corlew R, Brasier DJ, Feldman DE, Philpot BD. Presynaptic NMDA receptors: newly appreciated roles in cortical synaptic function and plasticity. *Neuroscientist.* 2008;14(6):609-625. DOI: 10.1177/1073858408322675
21. Steffens M, Huppertz H-J, Zentner J, Chauzit E. Unchanged glutamine synthetase activity and increased NMDA receptor density in epileptic human neocortex: implications for the pathophysiology of epilepsy. *Neurochem Int.* 2005;47(6):379-384. DOI: 10.1016/j.neuint.2005.06.001
22. Olney JW, Newcomer JW, Farber NB. NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 1999;33(6):523-533. DOI: 10.1016/S0022-3956(99)00029-1
23. Huang Q, Xie Y, Hu Z, Tang X. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a review of pathogenic mechanisms, treatment, prognosis. *Brain Res.* 2020;1727:146549. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.146549
24. Hirohata S, Tanaka K. Differential expression of antibodies to NMDA receptor in anti-NMDA receptor encephalitis and in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med.* 2019;13;6(1):e000359. DOI: 10.1136/lupus-2019-000359
25. Arinuma Y. Antibodies and the brain: anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody and the clinical effects in patients with systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Neurol.* 2018;31(3):294-299. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000554
26. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans: psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry.* 1994;51(3):199-214. DOI: 10.1001/archpsyc.1994.03950030035004
27. Kayser MS, Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis, autoimmunity, and psychosis. *Schizophr Res.* 2016;176(1):36-40. DOI: 10.1016/j.schres.2014.10.007
28. Moghaddam B, Javitt D. From revolution to evolution: the glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. *Neuropsychopharmacology.* 2012;37(1):4-15. DOI: 10.1038/npp.2011.181
29. Lynch DR, Rattelle A, Dong YN, Roslin K, Gleichman AJ, Panzer JA. Anti-NMDA receptor encephalitis: clinical features and basic mechanisms. *Adv Pharmacol.* 2018;82:235-260. DOI: 10.1016/bs.apha.2017.08.005
30. Wang R, Lai X, Liu X, Li Y-J, Chen C, Li C, et al. Brain magnetic resonance-imaging findings of anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: a cohort follow-up study in Chinese patients. *J Neurol.* 2018;265(2):362-369. DOI: 10.1007/s00415-017-8707-5
31. Catani M, Dell'acqua F, de Schotten MT. A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(8):1724-1737. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2013.07.001
32. Parenti A, Jardri R, Geoffroy PA. How anti-NMDAR encephalitis sheds light on the mechanisms underlying catatonia: the neural excitatory/inhibitory imbalance model. *Psychosomatics.* 2016;57(3):336-338. DOI: 10.1016/j.psym.2016.01.007
33. Finke C, Kopp UA, Pajkert A, Behrens JR, Leyboldt F, Wuerfel JT, et al. Structural hippocampal damage following anti-N-Methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Biol Psychiatry.* 2016;79(9):727-734. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.02.024
34. Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, Radosevic M, Mannara F, Leyboldt F, et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol.* 2019;18(11):1045-1057. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30244-3
35. Barry H, Hardiman O, Healy DG, Keogan M, Moroney J, Molnar PP, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: an important differential diagnosis in psychosis. *Br J Psychiatry.* 2011;199(06):508-509. DOI: 10.1192/bjp.bp.111.092197
36. Chapman MR, Vause HE. Anti-NMDA receptor encephalitis: diagnosis, psychiatric presentation, and treatment. *Am J Psychiatry.* 2011;168(3):245-251. DOI: 10.1176/appi.ajp.2010.10020181
37. Schieveld JNM, Strik JJMH, van Kraaij S, Nicolai J. Psychiatric manifestations and psychopharmacology of autoimmune encephalitis: a multidisciplinary approach. *Handb Clin Neurol.* 2019;165:285-307. DOI: 10.1016/B978-0-444-64012-3.00017-4
38. Gibson LL, Pollak TA, Blackman G, Thornton M, Moran N, David AS. The psychiatric phenotype of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2019;31(1):70-79. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.17120343
39. Liu C, Zhu J, Zheng X-Y, Ma C, Wang X. Anti-N-Methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a severe, potentially reversible autoimmune

- encephalitis. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:6361479. DOI: 10.1155/2017/6361479
40. Barry H, Byrne S, Barrett E, Murphy KC, Cotter DR. Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: review of clinical presentation, diagnosis and treatment. *BJPsych Bull.* 2015;39(1):19-23.
  41. Maat P, de Graaff E, van Beveren NM, Hulsenboom E, Verdijk RM, Koorengel K, et al. Psychiatric phenomena as initial manifestation of encephalitis by anti-NMDAR antibodies. *Acta Neuropsychiatr.* 2013;25(3):128-136. DOI: 10.1111/acn.12013
  42. Warren N, Siskind D, O'Gorman C. Refining the psychiatric syndrome of anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *Acta Psychiatr Scand.* 2018;138(5):401-408.
  43. Foley SR, Kelly BD, Clarke M, McTigue O, Gervin M, Kamali M, et al. Incidence and clinical correlates of aggression and violence at presentation in patients with first episode psychosis. *Schizophr Res.* 2005;72(2-3):161-168. DOI: 10.1016/j.schres.2004.03.010
  44. Compton MT, Fantes F, Wan CR, Johnson S, Walker EF. Abnormal movements in first-episode, nonaffective psychosis: dyskinesias, stereotypies, and catatonic-like signs. *Psychiatry Res.* 2015;226(1):192-197. DOI: 10.1016/j.psychres.2014.12.048
  45. Waters F, Collerton D, Fytche DH, Jardri R, Pins D, Dudley R, et al. Visual hallucinations in the psychosis spectrum and comparative information from neurodegenerative disorders and eye disease. *Schizophr Bull.* 2014;40(Suppl 4):S233-S245. DOI: 10.1093/schbul/sbu036
  46. Espinola-Nadurille M, Bustamante-Gómez P, Ramírez-Bermúdez J, Bayliss L, Rivas-Alonso V, Flores-Rivera J. Frequency of neuropsychiatric disturbances in anti-NMDA receptor encephalitis. *Acta Psychiatr Scand.* 2018;138(5):483-485. DOI: 10.1111/acps.12963
  47. Fink M, Taylor MA. The catatonia syndrome: forgotten but not gone. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66(11):1173-1177. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.141
  48. Kayser MS, Titulaer MJ, Gresa-Arribas N, Dalmau J. Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *JAMA Neurol.* 2013;70(9):1133.
  49. Kataoka H, Takatani T. Psychiatric symptoms and electroencephalograms in anti-NMDAR encephalitis. *Neuropsychiatry.* 2018;8(1):38-41.
  50. Reid DK, Clardy SL. Anti-NMDA-receptor encephalitis: unusual presentation of an uncommon condition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(1):69-70. DOI: 10.1136/jnnp-2012-302904
  51. Liu X, Yan B, Wang R, Li C, Chen C, Zhou D, et al. Seizure outcomes in patients with anti-NMDAR encephalitis: a follow-up study. *Epilepsia.* 2017;58(12):2104-2111. DOI: 10.1111/epi.13929
  52. Viaccoz A, Desestret V, Ducray F, Picard G, Cavillon G, Rogemond V, et al. Clinical specificities of adult male patients with NMDA receptor antibodies encephalitis. *Neurology.* 2014;82(7):556-563. DOI: 10.1212/WNL.000000000000126
  53. Kleinig TJ, Thompson PD, Matar W, Duggins A, Kimber TE, Morris JG, et al. The distinctive movement disorder of ovarian teratoma-associated encephalitis. *Mov Disord.* 2008;23(9):1256-1261. DOI: 10.1002/mds.22073
  54. Muñoz-Lopetegui A, Graus F, Dalmau J, Santamaria J. Sleep disorders in autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2020;19(12):1010-1022. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30341-0
  55. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D. Extreme delta brush: A unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology.* 2012;79(11):1094-1100. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182698cd8
  56. Freund B, Ritzl EK. A review of EEG in anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neuroimmunol.* 2019;332:64-68. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2019.03.010
  57. Yu Y, Wu Y, Cao X, Li J, Liao X, Wei J, et al. The clinical features and prognosis of anti-NMDAR encephalitis depends on blood brain barrier integrity. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;47:102604. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102604
  58. Espinola-Nadurille M, Bautista-Gómez P, Flores J, Rivas-Alonso V, Pérez-Esparza R, Solís-Vivanco R, et al. Non-inflammatory cerebrospinal fluid delays the diagnosis and start of immunotherapy in anti-NMDAR encephalitis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2018;76(1):2-5. DOI: 10.1590/0004-282X20170179
  59. Probasco JC, Solnes L, Nalluri A, Cohen J, Jones KM, Zan E, et al. Decreased occipital lobe metabolism by FDG-PET/CT: An anti-NMDA receptor encephalitis biomarker. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2018;5(1):e413. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000413
  60. Lennox BR, Coles AJ, Vincent A. Antibody-mediated encephalitis: a treatable cause of schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2012;200(2):92-94. DOI: 10.1192/bjp.bp.111.095042
  61. Steiner J, Walter M, Glanz W, et al. Increased prevalence of diverse N-methyl-D-aspartate glutamate receptor antibodies in patients with an initial diagnosis of schizophrenia: specific relevance of IgG NR1a antibodies for distinction from N-Methyl-D-aspartate glutamate receptor encephalitis. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(3):271.
  62. Restrepo-Martínez M, Paola-Bautista G, Espinola-Nadurille M, Bayliss L. Banderas rojas para sospechar encefalitis anti-NMDAR en un primer episodio psicótico: reporte de dos casos. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2017;48(2):127-130. DOI: 10.1016/j.rcp.2017.10.002
  63. González-Valcárcel J, Rosenfeld MR, Dalmau J. Differential diagnosis of encephalitis due to anti-NMDA receptor antibodies. *Neurologia.* 2010;25(7):409-413. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3101880/>
  64. Zhang Y, Liu G, Jiang M, Chen W, Su Y. Efficacy of therapeutic plasma exchange in patients with severe refractory anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurotherapeutics.* 2019;16(3):828-837. DOI: 10.1007/s13311-019-00725-4
  65. 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;36(4):388-391. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2014.02.010
  66. Kayser MS, Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis in psychiatry. *Curr Psychiatry Rev.* 2011;7(3):189-193. DOI: 10.2174/157340011797183184
  67. Lejuste F, Thomas L, Picard G, Desestret V, Ducray F, Rogemond V, et al. Neuroleptic intolerance in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2016;3(5):e280. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000280
  68. Fink M. Rediscovering catatonia: the biography of a treatable syndrome. *Acta Psychiatr Scand.* 2013;127(441):1-47. DOI: 10.1111/acps.12038

69. Warren N, Grote V, O’Gorman C, Siskind D. Electroconvulsive therapy for anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis: a systematic review of cases. *Brain Stimul.* 2019;12(2):329–334.
  70. Santoro JD, Filippakis A, Chitnis T. Ketamine use in refractory status epilepticus associated with anti-NMDA receptor antibody encephalitis. *Epilepsy Behav Rep.* 2019; 23;12:100326. DOI: 10.1016/j.brs.2018.11.016
  71. Xu X, Lu Q, Huang Y, Fan S, Zhou L, Yuan J, et al. Anti-NMDAR encephalitis: a single-center, longitudinal study in China. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019;16;7(1):e633. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000633
  72. Finke C, Kopp UA, Prüss H, Dalmau J, Wandinger KP, Ploner CJ. Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(2):195–198. DOI: 10.1136/jnnp-2011-300411
  73. McKeon GL, Robinson GA, Ryan AE, Blum S, Gillis D, Finke C, et al. Cognitive outcomes following anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a systematic review. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2018;40(3):234–252. DOI: 10.1080/13803395.2017.1329408
  74. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, Aguilar E, McCracken L, Leypoldt F, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2014;13(2):167–177. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70282-5.
  75. Wang K, Chen Z, Wu D, Ding Q, Zheng X, Wang J, et al. Early second-line therapy is associated with improved episodic memory in anti-NMDA receptor encephalitis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6(7):1202–1213. DOI: 10.1002/acn3.50798
- 

#### ORCID

Miguel Restrepo-Martínez, 0000-0002-6382-2699; Mariana Espinola-Nadurille, 0000-0002-7104-4030;  
Juan Carlos Lopez-Hernández, 0000-0003-3419-5160; Victoria Martínez, 0000-0001-7793-6956;  
José Alberto Téllez-Martínez, 0000-0001-5113-2562; Paula Andrea Bustamante-Gómez, 0000-0002-2271-7753;  
Paola Bautista-Gómez, 0000-0002-4758-2680; Leo Bayliss, 0000-0003-3286-6741; Jesús Ramírez-Bermúdez, 0000-0003-2879-5258