

Autoimmune psychosis

Psicosis autoinmune

Miguel Restrepo-Martínez,¹ Juan Carlos López-Hernández,² Mariana Espinola-Nadurille,¹ Leo Bayliss,¹ Raúl Medina-Rioja,² Victoria Martínez-Ángeles,¹ Javier Galnares-Olalde,² José Alberto Téllez-Martínez,¹ Jesús Ramírez-Bermúdez¹

Abstract

With the advent of the description of autoimmune encephalitis by different neuronal cell-surface antibodies (anti-NMDAR, among others) and that psychosis may be the only manifestation without neurological symptoms (epilepsy, movement disorders, autonomic dysfunction, altered state of consciousness) in 6.5 % of patients, the term "autoimmune psychosis" has become remarkably interesting among researchers. In 2020, an international consensus for the description and diagnostic approach of autoimmune psychosis was created. Through this consensus, by taking different criteria into account, the definition of autoimmune psychosis was proposed at different degrees of certainty (possible, probable, and defined). The purpose of these criteria is to underpin the autoimmune origin in patients who present psychosis with atypical characteristics, thus justifying the realization of laboratory studies and complementary clinical tests (lumbar puncture, electroencephalogram, and magnetic resonance imaging of the brain); in addition, these criteria are applied in patients with psychosis without neurological symptoms that do not fully meet the criteria of autoimmune encephalitis. As in autoimmune encephalitis, the early initiation of immunotherapy has a direct impact on the functional prognosis of patients, so an early initiation of treatment must be considered in clinical scenarios of probable or definite autoimmune psychosis.

Key words: Autoimmune psychosis; Neurological symptoms; Autoimmune encephalitis

Resumen

Con el advenimiento de la descripción de las encefalitis autoinmunes por diferentes anticuerpos neuronales de superficie (anti-NMDAR, entre otros) y que la psicosis puede ser la única manifestación sin síntomas neurológicos (epilepsia, alteraciones del movimiento, disautonomías, alteración del despertar) en 6.5 % de los pacientes, el término psicosis autoinmune ha retomado gran interés entre los investigadores. En 2020 se creó un consenso internacional para la descripción del término "psicosis autoinmune" y su abordaje diagnóstico. A través de este consenso, considerando diferentes criterios, se propone la definición de psicosis autoinmune en diferentes grados de certeza (posible, probable y definida). La finalidad de estos criterios es sustentar el origen autoinmune en pacientes que presenta psicosis con características atípicas, justificando así la realización de estudios de laboratorio y gabinete complementarios (punción lumbar, electroencefalograma, imagen de resonancia magnética de encéfalo); además, estos criterios se aplican a pacientes con psicosis sin síntomas neurológicos que no cumplen completamente con los criterios de encefalitis autoinmune. El inicio temprano de la inmunoterapia impacta directamente en el pronóstico funcional de los pacientes; se debe considerar el inicio temprano del tratamiento en cuadros clínicos de psicosis autoinmune probable o definida.

Palabras clave: Psicosis autoinmune; Síntomas neurológicos; Encefalitis autoinmune

¹Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Departamento de Neuropsiquiatría, Ciudad de México, México

²Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Departamento de Neurología, Ciudad de México, México

Correspondencia: Jesús Ramírez-Bermúdez.
jesusramirez@yahoo.com.mx

Recibido: 20-09-2021

Aceptado: 22-09-2021

DOI: 10.29262/ram.v68i4.981



Introducción

A lo largo de la historia de la psiquiatría ha sido descrita una posible asociación entre ciertos trastornos psiquiátricos y diferentes anomalías inmunológicas e inflamatorias.¹ Un extenso rango de trastornos, incluyendo la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, han sido implicados en la presunta relación entre los síntomas neuropsiquiátricos y respuestas inflamatorias aberrantes.² El descubrimiento de los anticuerpos dirigidos contra proteínas de la superficie neuronal, particularmente aquellos dirigidos contra el receptor N-metil-D-aspartato (NMDAr), ha revivido el interés en este campo de estudio, considerando la posibilidad de que un subgrupo de pacientes con psicosis afectivas y no afectivas puedan tener una etiología autoinmune.³ Así, en 2019 un consenso internacional marcó las pautas para el abordaje diagnóstico y tratamiento de los pacientes con psicosis de presunto origen autoinmune, buscando en gran medida identificar y tratar tempranamente a los pacientes con psicosis secundaria a enfermedades autoinmunes propias del sistema nervioso central (encefalitis autoinmune, EA) por anticuerpos de superficie neuronal, en ausencia de síntomas neurológicos claros.⁴

En el marco de la interacción genético-ambiental, los desórdenes autoinmunes ocurren luego de un fallo en los procesos de autorreconocimiento, provocando una producción de anticuerpos patogénicos dirigidos contra diferentes tejidos.³ Varios anticuerpos, tanto de enfermedades autoinmunes sistémicas como enfermedades autoinmunes primarias del sistema nervioso central, prototipo EA, ocasionan manifestaciones neuropsiquiátricas.⁴ Estas manifestaciones, incluidos los síntomas psicóticos, provocan que un elevado número de pacientes busquen evaluación psiquiátrica como un primer contacto con el sistema de salud.^{5,6} Emerge entonces la posibilidad de cometer errores o retrasos diagnósticos y terapéuticos en el marco de un abordaje clínico insuficiente, pues es solo cuando aparecen los síntomas neurológicos claros como crisis epilépticas, movimientos anormales o deterioro del nivel de consciencia que surge la sospecha de una encefalitis de origen autoinmune.⁷

Actualmente, las EA explican aproximadamente 6.5 % de los primeros episodios de psicosis.⁸ Por esto, es crucial que los médicos psiquiatras y neurólogos consideren estas entidades como parte de su diagnóstico diferencial y reconozcan las banderas rojas para sospechar autoinmunidad en los pacientes que debutan con un inicio agudo/subagudo de síntomas psicóticos.⁴ La identificación temprana de estos pacientes es crucial para instaurar un tratamiento dirigido a la enfermedad de forma oportuna e impactar positivamente en su desenlace.⁹

El objetivo del trabajo es realizar una revisión sobre el concepto y el abordaje diagnóstico de la psicosis autoinmune.

Métodos

Las bibliografías utilizadas para el desarrollo de esta revisión narrativa fueron identificadas a través de búsquedas en Pub-

Med y Google Scholar entre marzo de 2019 y marzo de 2020. Los artículos fueron seleccionados sin un límite de tiempo. Para la búsqueda se utilizaron los siguientes términos clave: *anti-NMDA receptor encephalitis*, *autoimmune psychosis* y *autoimmune encephalitis*; y fue restringida de acuerdo con los idiomas inglés y español. La lista final de los artículos incluidos se obtuvo con base en la relevancia de los temas abordados en esta revisión. Asimismo, se ha incluido un caso clínico que ejemplifica la presentación clínica y el abordaje diagnóstico de la psicosis autoinmune.

Definición conceptual de la psicosis

En primer lugar, es importante ofrecer una definición del término psicosis. El manual diagnóstico y estadístico de las enfermedades mentales, en su quinta versión (DSM-5), define como psicosis a un síndrome que se presenta en un conjunto de trastornos mentales caracterizados por ideas delirantes, alucinaciones, síntomas negativos (abulia, alogia, anhedonia, etcétera), pensamiento desorganizado y síntomas motores anormales (DSM-5).¹⁰ Si bien dicha definición es un buen punto de partida, es demasiado amplia al incluir otros síndromes, como el catatónico y el de síntomas negativos, por lo cual supone el riesgo de un sobrediagnóstico. Una definición más estrecha aparece en el apartado correspondiente al “Trastorno psicótico secundario a una condición médica general” del propio DSM-5, donde la definición se limita a la constatación de que el paciente padece alucinaciones o delirios. Para los fines de este artículo, la definición conceptual que se propone del término psicosis es la siguiente: se designa así a un síndrome, es decir a un patrón reconocible de signos y síntomas que pueden deberse a etiologías diversas. Este patrón clínico tiene como elemento definitorio la demostración de una pérdida del juicio de realidad, a pesar de que el paciente se encuentra en un estado de alerta conservado. Esto se puede expresar mediante uno o más de los siguientes síntomas cardinales:¹¹

- *Delirios*: creencias falsas en su contenido, definidas con una gran convicción e irreductibles a la crítica o la evidencia.
- *Alucinaciones sensoriales*: percepciones falsas de cualquier modalidad sensorial que no tienen su origen en estímulos reales del medio externo. Cuando las alucinaciones son reconocidas como falsas, generalmente se habla de “alucinosis”, pero cuando la interpretación de las alucinaciones es delirante, es decir, cuando el contenido de la alucinación es tomado como real y se proyecta al medio externo, las alucinaciones indican un estado de psicosis.
- *Desorganización conceptual*: alteración en el proceso del pensamiento debido a una grave falla en la asociación de ideas, lo cual se expresa como discurso incoherente o incomprensible.

Bases neurobiológicas de las psicosis

En el síndrome psicótico están involucradas varias alteraciones en ciertos neurotransmisores y en sus vías. Algunos anticuerpos descritos en las encefalitis autoinmunes, que se presenta con síntomas psicóticos, están dirigidos a los receptores de esos neurotransmisores, por lo que es importante revisar brevemente la función de los principales neurotransmisores involucrados en la psicosis.

Existen diversos estudios que han apuntado a las alteraciones en la regulación del glutamato, serotonina y dopamina como factores involucrados en la fisiopatología de los síntomas psicóticos.¹² Si bien hace algunos años la principal teoría que dominaba era la de la disfunción de la dopamina, varios estudios sugieren que varios sistemas se encuentran alterados:

- **Dopamina.** La dopamina tiene diversas vías que se han involucrado en diferentes procesos cognitivos y motores. La motivación, sensación de recompensa, memoria visuoespacial, afecto y atención son algunos de los elementos en los que este neurotransmisor se ve involucrado.¹³ Existen cuatro sistemas dopaminérgicos bien caracterizados. El primero se origina del área tegmental ventral mesencefálica y proyecta a la corteza prefrontal por el sistema mesocortical. El segundo sistema es el mesolímbico y también tiene su origen en las neuronas del área tegmental ventral, pero llega a la región del núcleo accumbens. Ambas vías se han llegado a llamar sistema mesocortico-límbico y se encargan de conductas de recompensa y motivación.¹³ Neuronas de la sustancia negra proyectan al núcleo estriado mediante la vía nigroestriatal. Dicha vía se encarga de la regulación del movimiento, planeación, así como almacenamiento de movimientos y procedimientos aprendidos. Esto lo realiza mediante las proyecciones directa e indirecta que también involucran al globo pálido interno, tálamo y núcleo subtalámico.¹³ La última vía es la tuberoinfundibular, la cual consiste en neuronas que se originan en el núcleo arqueado y periventricular del hipotálamo a la glándula hipófisis. Su principal función es la regulación de la secreción de la dopamina.¹³ Se ha planteado que la disfunción de las vías mesolímbica y mesocortical se relaciona con la emergencia de alucinaciones y delirios en pacientes con psicosis.¹⁴ Esto se fundamenta en varios argumentos científicos: la acción de los medicamentos antipsicóticos como antagonistas del receptor D2 de dopamina, los estados de psicosis inducidos por fármacos estimulantes que incrementan la acción de la dopamina, así como estudios de neuroimagen funcional (principalmente tomografía por emisión de positrones) en pacientes con psicosis primaria (esquizofrenia), que muestran un incremento en la síntesis de dopamina, una liberación aumentada de dopamina en respuesta a un impulso y un incremento de dopamina en

el espacio sináptico.¹⁴ Las anomalías en el sistema dopaminérgico también se han observado en pacientes que cursan con alucinaciones y delirios como resultado de enfermedades neurológicas,¹⁵ por lo cual se ha planteado el concepto de “estados hiperdopaminérgicos” en pacientes con psicosis secundaria a causas neurológicas como las infecciones cerebrales y las encefalitis.¹⁶

- **Glutamato.** En modelos animales se ha demostrado que con el uso de antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato se pueden inducir algunos síntomas psicóticos e igualmente se muestra hipermetabolismo hipocampal (como en pacientes con esquizofrenia).¹⁷ Esta disminución de glutamato se cree que es la responsable de causar un aumento en la secreción de dopamina debido a que reduce su actividad sobre receptores de ácido gamma-aminobutírico,¹⁸ disminuyendo la inhibición de la secreción de dopamina y causando alucinaciones auditivas e ideas delirantes. Debido a la distribución en toda la corteza, es difícil identificar una única vía relacionada con el glutamato en pacientes con psicosis.
- **Serotonina.** La serotonina es un neurotransmisor sintetizado a partir del aminoácido triptófano. Las proyecciones de los núcleos del rafé (ubicados en el tallo cerebral) a la corteza tienen efectos reguladores en regiones específicas y en la secreción de otros neurotransmisores.¹⁸ Se ha observado que el tratamiento con antipsicóticos atípicos con actividad sobre receptores de serotonina ayuda a disminuir los síntomas psicóticos. El aumento en la expresión de receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{1A} en regiones corticales prefrontales sugiere que esta vía se interconecta con la del glutamato fomentando síntomas delirantes y alucinatorios.¹⁹ La serotonina forma parte de un sistema interconectado entre los tres neurotransmisores. El aumento de la actividad serotoninérgica produce una disminución de la actividad del glutamato y esta a su vez disminuye la inhibición de la expresión dopaminérgica mesolímbica, creando un aumento en la actividad de dicha vía. Esta es la teoría más aceptada de la fisiopatología de la psicosis.

La desregulación en estos sistemas se ha traducido en diversas manifestaciones clínicas, sin embargo, aún hay mucho por dilucidar.

Psicosis y autoinmunidad: antecedentes históricos

El concepto autoinmunidad se conoce desde los primeros años del siglo XX. Hace alusión a la incompetencia de un organismo para reconocer sus partes como propias y al desarrollo subsecuente de respuestas inmunológicas que afectan las células y tejidos pertenecientes.^{2,3} En el contexto de los síntomas psicóticos y esquizofrenia, se han encontrado diversas asociaciones con infecciones en edades tempranas, trastornos autoinmunes y disbiosis, que señalan la posibilidad de que un subgrupo de estos pacientes tenga síntomas

mediados por mecanismos autoinmunes.³ Por ejemplo, la exposición materna a influenza o toxoplasmosis se asocia a mayor riesgo de desarrollar esquizofrenia;^{20,21} las enfermedades autoinmunes de la infancia, como el asma, pueden asociarse a incremento en el número de experiencias psicóticas en la adolescencia y al aumento en la incidencia de esquizofrenia en la adultez temprana;²² algunas condiciones autoinmunes proveen mayor riesgo de desarrollar esquizofrenia, el cual se incrementa linealmente con el número de episodios de infecciones graves.^{23,24} Más recientemente, el descubrimiento de anticuerpos dirigidos a la superficie sináptica y su asociación con manifestaciones neuropsiquiátricas en el contexto de las encefalitis autoinmunes han dado un nuevo énfasis en la relación de la psicosis y la autoinmunidad.^{3,25}

En 2005, Roberta Vitaliani *et al.* 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).²⁶ Dos años más tarde, Dalmau *et al.* identificaron la producción de anticuerpos contra el receptor NMDA en 12 pacientes con características clínicas similares, dando espacio a una nueva enfermedad que denominaron encefalitis anti-NMDAR.²⁷ La presencia de síntomas neuropsiquiátricos y los modelos biológicos de enfermedades neuropsiquiátricas como la esquizofrenia que involucraban la disfunción de los receptores NMDA, disparó el interés en esta nueva enfermedad, sus formas de presentación, mecanismos fisiopatológicos y sus modalidades de tratamiento. Muchos investigadores clínicos se preguntaron si se trataba de una forma potencialmente reversible de esquizofrenia.

A partir de las asociaciones mencionadas entre los síntomas psicóticos con infecciones tempranas y enfermedades autoinmunes, seguido del descubrimiento de la encefalitis anti-NMDAR y otras encefalitis mediadas por anticuerpos (LGII, AMPAR, GABA_A, GABA_B, CASPR2) que presentan síntomas psicóticos, diversos autores proponen la autoinmunidad como el mecanismo fisiopatológico subyacente en un subgrupo de pacientes con psicosis agudas, subagudas y crónicas, dando lugar al concepto de psicosis autoinmune.^{2,3,28}

Epidemiología de la psicosis, enfermedades autoinmunes y su asociación

Previo al advenimiento de las descripciones de las psicosis relacionadas con encefalitis autoinmunes y el descubrimiento de los anticuerpos neuronales de superficie como mecanismo subyacente de estas patologías, en décadas anteriores se había observado en estudios epidemiológicos que la psicosis se asocia a enfermedades autoinmunes sistémicas. A continuación, se describen datos sobre la incidencia de la psicosis y enfermedades autoinmunes y su asociación epidemiológica.

La incidencia de la psicosis varía en los diferentes reportes. Un estudio describe que la incidencia de todo tipo

de psicosis es de 31.7 casos por 100 000 personas al año (IC 95 % = 24.6-40.9), 23.2 casos (IC 95 % = 18.3-29.5) para psicosis no afectiva, 15.2 casos (IC 95 % = 11.9-19.5) para esquizofrenia y 12.4 (IC 95 % = 0.0-17.1) para psicosis afectiva.²⁹ Otro estudio reporta una incidencia de psicosis no orgánica de inicio en el adulto de 26.6 casos por 100 000 personas al año; y que el sexo masculino tiene mayor riesgo, tanto en todos los trastornos psicóticos (RM = 1.44, IC 95 % = 1.27-1.62) como en trastornos psicóticos no afectivos (RM = 1.6, IC 95 % = 1.44-1.77).³⁰

La incidencia de las enfermedades autoinmunes es de 7.6-9.4 casos por 100 000 habitantes, las cuales son frecuentes en pacientes jóvenes, tanto como en enfermedades autoinmunes sistémicas (como lupus eritematoso sistémico, LES) como primarias del sistema nervioso central (encefalitis autoinmune y esclerosis múltiple).³¹

La psicosis como las enfermedades autoinmunes se presentan en pacientes jóvenes, por lo que es frecuente que ambas condiciones coexistan o estén asociadas en un mismo paciente. Un metaanálisis reportó asociación entre psicosis y enfermedades autoinmunes no neurológicas (RM = 1.26, IC 95 % = 1.12-1.41), así como asociación entre psicosis y ciertas enfermedades autoinmunes específicas, por ejemplo anemia perniciosa (RM = 1.91, IC 95 % = 1.29-2.84), pénfigo (RM = 1.9, IC 95 % = 1.62-2.24), psoriasis (RM = 1.7, IC 95 % = 1.51-1.91), enfermedad celiaca (RM = 1.53, IC 95 % = 1.12-2.1) y enfermedad de Graves (RM = 1.33, IC 95 % = 1.0-1.72).³²

En algunas enfermedades autoinmunes sistémicas, la psicosis forma parte del inicio o de la evolución de la enfermedad. El caso más representativo es el LES. Están reconocidos 11 síndromes neuropsiquiátricos de afección de sistema nervioso central, otorgando el término de *neurolupus* cuando se presenta alguno de estos síndromes, entre ellos la psicosis. La frecuencia de presentación de algún síndrome de *neurolupus* es de 12 a 95 %.³³ En la actualidad no existe un biomarcador que sea patognomónico de *neurolupus*. Los anticuerpos más frecuentes reportados son anti-DNA doble cadena (81 %), anti-P ribosomal (60 %) y anti-receptor-NMDA tipo 2 (32 %), pero estos anticuerpos también pueden estar presentes en pacientes con LES sin manifestaciones neuropsiquiátricas.³⁴ Otra enfermedad autoinmune donde se presenta psicosis es la encefalopatía de Hashimoto debido a anticuerpos antiperoxidasa, que se acompaña frecuentemente con alteración en las hormonas tiroideas; esta entidad responde adecuadamente a esteroides, de ahí el término de encefalopatía respondedora a esteroide.³⁵

Actualmente se desconoce la incidencia de la psicosis autoinmune, pero según la epidemiología de las encefalitis autoinmunes se cree que debe ser una entidad patológica frecuente. Un estudio reportó que en pacientes con encefalitis de causa no determinada, las encefalitis por anticuerpos son más frecuentes que algunos agentes virales (enterovirus, herpes simple, virus de la varicela zóster, entre otros).³⁶

Algunos pacientes con encefalitis autoinmune (principalmente cuando se habla de anti-NMDAR) pueden cursar con síntomas psicóticos sin síntomas o signos neurológicos, por lo que es importante revisar las características epidemiológicas de esta población afectada. Usualmente son pacientes jóvenes con una edad media de presentación de 21 años; 40 % menores de 18 años y solo 5 % mayores de 45 años.⁹ Existe predilección hacia el sexo femenino (4:1).^{9,37}

Presencia de anticuerpos neuronales de superficie en pacientes con síntomas psiquiátricos

Dentro del gran conjunto de las encefalitis autoinmunes, la encefalitis anti-NMDAR tiene la mayor asociación con manifestaciones psiquiátricas. Por esto, el estudio de anticuerpos antineuronales en personas con trastornos psicóticos se ha concentrado en investigaciones dirigidas a anticuerpos contra dicho receptor.³⁸ Desafortunadamente, la mayoría de estos estudios se han realizado en suero, condicionándolos a errores tipo I y II, y no en LCR. Un reciente estudio metaanalítico demostró que la prevalencia de los anticuerpos IgG contra el NMDAR en suero en personas con primer episodio de psicosis varía entre 0 y 12 %.³⁹ Por otra parte, Oviedo Salcedo *et al.* no encontraron anticuerpos en LCR, incluido el anticuerpo dirigido al NMDAR, en 124 pacientes con psicosis sin síntomas neurológicos relevantes.⁴⁰

Psicosis autoinmune y encefalitis autoinmune

Posterior al descubrimiento de la descripción de la encefalitis autoinmune por anticuerpos NMDAR, se han descrito otros anticuerpos en la EA. En conjunto con los síntomas psiquiátricos en pacientes con encefalitis autoinmune, existen más datos neurológicos (crisis epilépticas, disfunción cognitiva y trastornos del movimiento) que orientan al diagnóstico. Es frecuente encontrar algunas neoplasias asociadas a estos autoanticuerpos, aunque su presencia no es obligatoria para desarrollar la enfermedad. Los autoanticuerpos están dirigidos contra proteínas de superficie sinápticas o algunas otras asociadas.⁴

Los mecanismos por los cuales los autoanticuerpos producen síntomas psiquiátricos o disfunción cerebral no están muy bien definidos; sin embargo, existen diversas teorías que apoyan a fenómenos de estimulación, modulación antigénica, activación de complemento, inflamación y pérdida de contacto de proteínas asociadas a las bloqueadas por los anticuerpos.²⁵

Existen algunas diferencias que clínicamente pueden darnos orientar a un anticuerpo específico como causante del síndrome psiquiátrico (NMDAR, GABAb, GABAa, LGI1, entre otros).^{39,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56} En el Cuadro 1, se resumen los principales anticuerpos involucrados en la encefalitis autoinmune, que se acompañan de síntomas psicóticos.

Detección de las psicosis autoinmunes

El concepto de psicosis autoinmune se refiere a la presencia de las manifestaciones clínicas del síndrome psicótico como

resultado de un desorden autoinmune.² Pero, ¿qué síntomas, signos o historia puede sugerir autoinmunidad en pacientes con psicosis? Aunque la literatura continúa siendo heterogénea en este campo, algunos signos y síntomas asociados, además del curso de la enfermedad, pueden guiar al clínico a sospechar autoinmunidad.^{7,25}

Najjar *et al.* utilizan el término para identificar o sospechar trastornos autoinmunes que se presentan primariamente como psicosis con características atípicas.⁵⁷ Ejemplos de presentaciones de psicosis atípica sugerentes de causa orgánica son:

- Edad atípica de inicio.
- Síntomas particulares como confusión, desorientación y alteraciones del lenguaje.
- Síndrome catatónico.
- Predominio de alucinaciones visuales o táctiles.
- Antecedente o concurrencia de enfermedad médica o manifestaciones sistémicas, incluyendo pérdida de peso.
- Falta de factores de riesgo predisponentes para psicosis primaria como antecedentes familiares de esquizofrenia, personalidad esquizoide premórbida o estrés precipitante para trastorno mental.

En el examen físico, los hallazgos clínicos acompañantes que sugieren psicosis autoinmune son:

- Alteraciones neurológicas como encefalopatía de rápida evolución, crisis epilépticas, movimientos anormales, inestabilidad autonómica, alteraciones del lenguaje y disminución del nivel de consciencia.
- Antecedentes de síntomas sistémicos o infecciosos sugestivos de fase prodrómica de autoinmunidad.
- Hallazgos neurológicos evidentes en el examen neurológico.⁵⁷

Para su abordaje algunos autores prefieren clasificar los síntomas psicóticos secundarios a problemas de regulación inmune en tres grandes grupos:⁵⁷

- Psicosis asociada con autoanticuerpos neuronales o sinápticos (anti-NMDAR, GABAa, GABAb, etcétera).
- Psicosis asociada a enfermedades autoinmunes o inflamatorias clásicas (ejemplo LES, encefalopatía de Hashimoto).
- Psicosis en pacientes con probable encefalitis en la cual no se detectan anticuerpos (“seronegativa”), pero cuya presentación es altamente sugestiva de una etiología autoinmune por la presentación clínica (psicosis atípica, signos neurológicos, crisis epilépticas), la respuesta al tratamiento (por ejemplo, esteroides) y los estudios de laboratorio y gabinete (por ejemplo, determinación de bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo).

Cuadro 1. Principales anticuerpos neuronales relacionados con encefalitis autoinmune, que ocasionan síntomas psicóticos y alteraciones neurológicas

Antígeno	Descripción de antígeno	Alteraciones neurológicas	Manifestaciones psiquiátricas	Asociaciones
<i>Antígenos frecuentemente afectados</i>				
NMDA ⁴⁰	Canal iónico de apertura por ligando	Crisis epilépticas, alteraciones autonómicas, movimientos anormales, encefalopatía, discinesias orolinguales	Alucinaciones visuales y auditivas, episodios esquizoafectivos, manía, catatonía, insomnio, trastornos por abuso o alimentarios	Teratoma ovárico
LGI1 ^{41,42}	Proteína 1 inactivada del glioma rica en leucina	Encefalitis límbica, síndrome de Morvan y crisis epilépticas	Apatía, desinhibición, egocentrismo, trastorno obsesivo compulsivo, pérdida del decoro social	HLA DRB1*07:01, timoma, tumores pancreáticos y mesotelioma abdominal.
CASPR2 ^{43,44}	Proteína similar a la asociada por contactina tipo 2	Encefalitis límbica, neuromiotonía, síndrome de Morvan	Agitación, deterioro cognitivo, delirium	Timona
AMPA ^{45,46}	Canal de glutamato ionotrópico	Crisis epilépticas, ataxia, encefalitis límbica	Confusión, desorientación, psicosis aislada	Tumores malignos de mama, pulmón y timoma
GABA ^{a47}	Receptor iónico que facilita la actividad del ácido aminogámico	Estado epiléptico, crisis epilépticas, alteración del despierto	Cambios de la personalidad, ansiedad, depresión	Neoplasias hematológicas
GABA ^{b48}	Receptor del ácido aminogámico	Epilepsia farmacorresistente, ataxia	Apatía, agresividad, problemas de memoria, tendencia a la depresión	Tumores pulmonares
CRMP5 ^{49,50}	Proteína mediadora de respuesta de colapsina 5	Corea, neuropatía óptica, neuropatía sensitiva	Confusión, psicosis, pseudodemencia	Tumor de pulmón de células pequeñas, timoma
Anti-amfifisina ^{51,52}	Partícula encargada de exocitosis	Síndrome de persona rígida, ganglionopatía sensitiva, mielopatía	¿Depresión, ansiedad?	Tumor de mama y de pulmón de células pequeñas
<i>Antígenos más recientes o poco afectados</i>				
D2R ⁵³	Receptor de dopamina D2	Encefalitis de núcleos de la base, corea, parkinsonismo	Trastornos del sueño	Más prevalente en edades pediátricas
DPPX ⁵⁴	Proteína similar a dipeptidilpeptidasa tipo 6	Hipereplexia, temblor, crisis epilépticas, mioclonías	Depresión, cambios de ánimo	Se acompaña de pérdida de peso y diarrea, asociado con linfoma
MGlur ⁵⁵	Receptor de glutamato unido a proteína G	Cefalea, síndrome de Ofelia, crisis epilépticas	Psicosis, labilidad emocional, agitación, amnesia, hipersomnia	Asocia con linfoma de Hodgkin
IgLON5 ⁵⁶	Proteína de adhesión celular, se desconoce su función	Trastorno del sueño REM y no REM, síntomas bulbares, corea, síntomas bulbares, alteración de la marcha, alteración de movimientos oculares	Alteración de la atención y memoria episódica	Asociación con HLA DRB1*10:01, HLA-DQB1*05:01

Abordaje diagnóstico de la psicosis y encefalitis autoinmunes

En 2016, Graus *et al.* desarrollaron un abordaje clínico para el diagnóstico de las encefalitis autoinmunes, orientado a la identificación y tratamiento de estas entidades. Estos criterios incluyen diferentes niveles de certeza (posible, probable y definitiva) para diferentes enfermedades inmunomediadas,

incluyendo la encefalitis anti-NMDAr.⁵⁸ Más recientemente, un consenso internacional desarrolló una propuesta de criterios diagnósticos para psicosis de presunto origen autoinmune, abogando por los pacientes con síntomas psicóticos en los que se identificaba una causa autoinmune y no cumplían cabalmente los criterios de Graus *et al.*²⁸ También esta clasificación diagnóstica tiene diferentes niveles de certeza,

empezando desde psicosis autoinmune posible hasta probable y definitiva. Un paciente cumple criterios de psicosis autoinmune posible cuando inicia con síntomas agudos/subagudos (menor a tres meses), acompañados de al menos uno de los siguientes: presencia de tumor, trastornos de movimiento (catatonía o discinesia), reacciones adversas graves con el uso de antipsicóticos, disfunción cognitiva grave o desproporcionada, disminución del nivel de consciencia, crisis epilépticas o disfunción autonómica significativa.²⁸

Para los pacientes que cumplen con los criterios de psicosis autoinmune posible es necesario continuar hacia una evaluación mínima que incluye la realización de resonancia magnética cerebral, electroencefalograma y punción lumbar. La presencia de anomalías en la resonancia magnética, el electroencefalograma o el LCR apoyarán o no el diagnóstico de psicosis autoinmune probable.²⁸ Como se observa en el Cuadro 2, estos nuevos criterios se superponen con los de encefalitis autoinmunes en varios factores, especialmente con los de encefalitis anti-NMDAR probable.

En la 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 1). Ahora bien, hasta 50 % de los pacientes puede tener una IRM normal.⁵⁸ El electroencefalograma es anormal en la mayoría de los pacientes (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.⁵⁸ Hasta en 30 % de los pacientes con encefalitis anti-NMDAR se ha descrito un patrón conocido como *delta brush* extremo (inglés, *extreme delta brush*)⁵⁹ (Figura 1). Por otra parte, el análisis de LCR es anormal en 80 % de los pacientes al inicio de la enfermedad y en cerca de 90 % en etapas posteriores,⁵⁸ porcentaje que podría ser menor: una revisión sistemática de casos reportados estimó que solo 58 % de los pacientes tenía LCR anormal.²⁹ La ausencia de hallazgos no excluye el diagnóstico de psicosis de origen autoinmune, que en casos difíciles dependerá de la astucia del clínico tratante para continuar los estudios y mantener un alto índice de sospecha de acuerdo con el fenotipo clínico.⁶⁰

La tomografía por emisión de positrones con tomografía con 18-fluorodesoxiglucosa (18-FDG PET) puede considerarse cuando el diagnóstico de encefalitis autoinmune por anti-NMDAR no ha sido apoyado por otros parámetros y la sospecha de esta persiste clínicamente.^{61,62} En 18-FDG PET, la presencia de un metabolismo cerebral con gradiente fronto-occipital disminuido en regiones mediales de los lóbulos occipitales apoya el diagnóstico de esta enfermedad.^{61,62,63} Esta herramienta puede ser útil para el manejo diagnóstico y, al mismo tiempo, ser una técnica importante en la búsqueda de posibles tumores asociados, además el hipometabolismo occipital medial puede ayudar en el manejo y seguimiento de los pacientes con encefalitis anti-NMDAR^{62,63} (Figura 1).

El diagnóstico definitivo de psicosis autoinmune se hace a través de la detección de algún anticuerpo en LCR. Si el anticuerpo es NMDAR, se tratará de encefalitis autoinmune definitiva por NMDAR. Tras el diagnóstico definitivo se sugieren que los pacientes sean evaluados para detectar tumores.^{28,58} Para la búsqueda de neoplasias ováricas se recomienda el uso de ultrasonido transvaginal seguido preferentemente de IRM o de tomografía abdominopélvica. Si el cribado tumoral inicial es negativo, se recomienda el seguimiento durante un plazo de dos a tres años, particularmente en mujeres jóvenes.²⁸ En la Figura 2 se resume el abordaje diagnóstico de los pacientes con psicosis de presunto origen autoinmune y sospecha de encefalitis anti-NMDAR.

Diagnóstico diferencial

Al tratarse de un síndrome, la psicosis cuenta con diversas y múltiples etiologías y sus diagnósticos diferenciales transitan entre la neurología y la psiquiatría. Las alteraciones conductuales conducen a que los diagnósticos diferenciales psiquiátricos, como el trastorno afectivo bipolar y esquizofrenia, sean los primeros en considerarse.⁶⁴ Los diagnósticos diferenciales neurológicos incluyen las encefalitis virales, vasculitis del sistema nervioso central, además de otras formas de encefalitis autoinmunes.⁶⁴ Solo un subgrupo pequeño de psicosis será explicado por una causa autoinmune y deberá sospecharse cuando cumpla con los criterios de psicosis autoinmune posible o en presencia de las banderas rojas propuestas con anterioridad por diferentes autores (Cuadro 3).

Manejo multidisciplinario en psicosis y encefalitis autoinmunes

El manejo de los pacientes con psicosis autoinmune secundaria a encefalitis autoinmune suele requerir de un equipo multidisciplinario donde la interacción entre psiquiatras y neurólogos es indispensable. El proceso terapéutico de estos pacientes puede dividirse en dos líneas paralelas, pero de aplicación simultánea:

- Manejo sintomático de síntomas neuropsiquiátricos.
- Manejo inmunológico dirigido a la enfermedad.

Manejo sintomático de síntomas neuropsiquiátricos

Los síntomas neuropsiquiátricos de la EA suelen ser resistentes a tratamiento, lo que lleva a la necesidad de utilizar múltiples psicotrópicos para el control de estos y la de intervención de personal de enfermería experimentado.²⁵ Ante la presencia de síntomas psicóticos se ha reportado el uso de antipsicóticos típicos como atípicos.⁶⁵ Recientemente, Warren *et al.*, analizaron 30 pacientes, de los cuales 83 % tuvieron síntomas psiquiátricos tempranos y fueron tratados con antipsicóticos (67 %) previa a la inmunoterapia, con una dosis equivalente diaria de olanzapina de 11.5 mg. Aunque este tratamiento disminuyó la agresividad en < 88 % de los casos, hubo poca

Cuadro 2. Criterios diagnósticos de psicosis autoinmune y encefalitis anti-NMDAR

Psicosis autoinmune posible*

El paciente debe tener síntomas psicóticos de inicio abrupto (progresión rápida de < 3 meses) con al menos uno de los siguientes:

1. Actual o recientemente diagnosticado con un tumor.
2. Trastorno del movimiento (catatonía o discinesia).
3. Reacción adversa a los antipsicóticos, como síndrome neuroléptico maligno.
4. Disfunción cognitiva severa o desproporcionada.
5. Disminución del nivel de conciencia.
6. La aparición de crisis epilépticas que no se explican por epilepsia previamente conocida.
7. Disfunción autonómica clínicamente significativa.

Encefalitis anti-NMDAR probable**

El diagnóstico puede hacerse cuando se cumplen los siguientes tres criterios:

1. Inicio rápido (menos de tres meses) de por lo menos cuatro de seis de los siguientes grupos de síntomas:
 - Disfunción cognitiva/comportamiento; trastornos del discurso, crisis epilépticas, trastornos del movimiento, discinesia, rigidez o posturas anormales, disminución del nivel de conciencia, disfunción autonómica o hipoventilación central.
2. Por lo menos uno de los siguientes resultados de laboratorio:
 - EEG anormal (actividad o disfunción).
 - LCR con pleocitosis o bandas oligoclonales.
3. Exclusión razonable de otros trastornos.

Probable psicosis autoinmune

El paciente debe tener síntomas psicóticos actuales de inicio brusco (progresión rápida < 3 meses) con al menos uno de los siete criterios clínicos enumerados anteriormente para posible psicosis autoinmune y al menos uno de los siguientes:

1. Pleocitosis en LCR de > 5 glóbulos blancos por μL .
2. Anomalías cerebrales bilaterales en la resonancia magnética de recuperación de inversión atenuada por líquido ponderada en T2 altamente restringido a los lóbulos temporales mediales.
3. O dos de los siguientes:
 - Cambios de encefalopatía en EEG, bandas oligoclonales de LCR o índice de IgG aumentado, anticuerpo antineuronal en suero detectado mediante un ensayo basado en células después de exclusión de diagnósticos alternativos

Encefalitis anti-NMDAR definitiva***

Presencia de uno o más de los seis grupos mayores de síntomas y anticuerpos IgG anti-GluN1 en líquido cefalorraquídeo**

Psicosis autoinmune definitiva

Debe cumplir los criterios de psicosis autoinmune probable con anticuerpos antineuronales IgG en LCR

*Si un paciente cumple criterios para posible psicosis autoinmune, debe ser adecuadamente estudiado con electroencefalografía, resonancia magnética, análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR, incluidos los autoanticuerpos). Los resultados deben conducir a un diagnóstico de psicosis no autoinmune o psicosis autoinmune probable/definitiva

**El diagnóstico de encefalitis anti-NMDAR probable también se puede realizar ante tres de los grupos de síntomas mencionados, asociados a un teratoma.

***La determinación de anticuerpos debe realizarse en el líquido cefalorraquídeo. Si solo se dispone de suero, deben realizarse pruebas confirmatorias (inmunohistoquímica de cerebro o sobre cultivos de neuronas).

Adaptado de Graus et al.³

mejoría de la psicosis, los síntomas afectivos y la catatonía, y no evidenciaron diferencias significativas en sensibilidad a antipsicóticos.⁶⁶

Sin embargo, en otros escenarios, el uso de estos medicamentos se ha visto limitado por la intolerancia de los pacientes y el desarrollo efectos adversos importantes como síndrome neuroléptico maligno y alteraciones autonómicas.⁶⁷ También se ha reportado empeoramiento de la agitación tras el uso de estos medicamentos, especialmente los de mayor

bloqueo D2 (haloperidol). En casos de agitación severa, se ha descrito el uso de benzodiazepinas y antipsicóticos de segunda generación con diferentes tasas de éxito.⁶⁵ Así mismo, el uso de dexmedetomidina es una opción para el manejo de agitación grave que no ha respondido a las opciones terapéuticas convencionales.⁶⁸

Ante los síntomas catatónicos, las benzodiazepinas permanecen como la primera línea. El uso de antipsicóticos continúa siendo controversial, especialmente cuando se

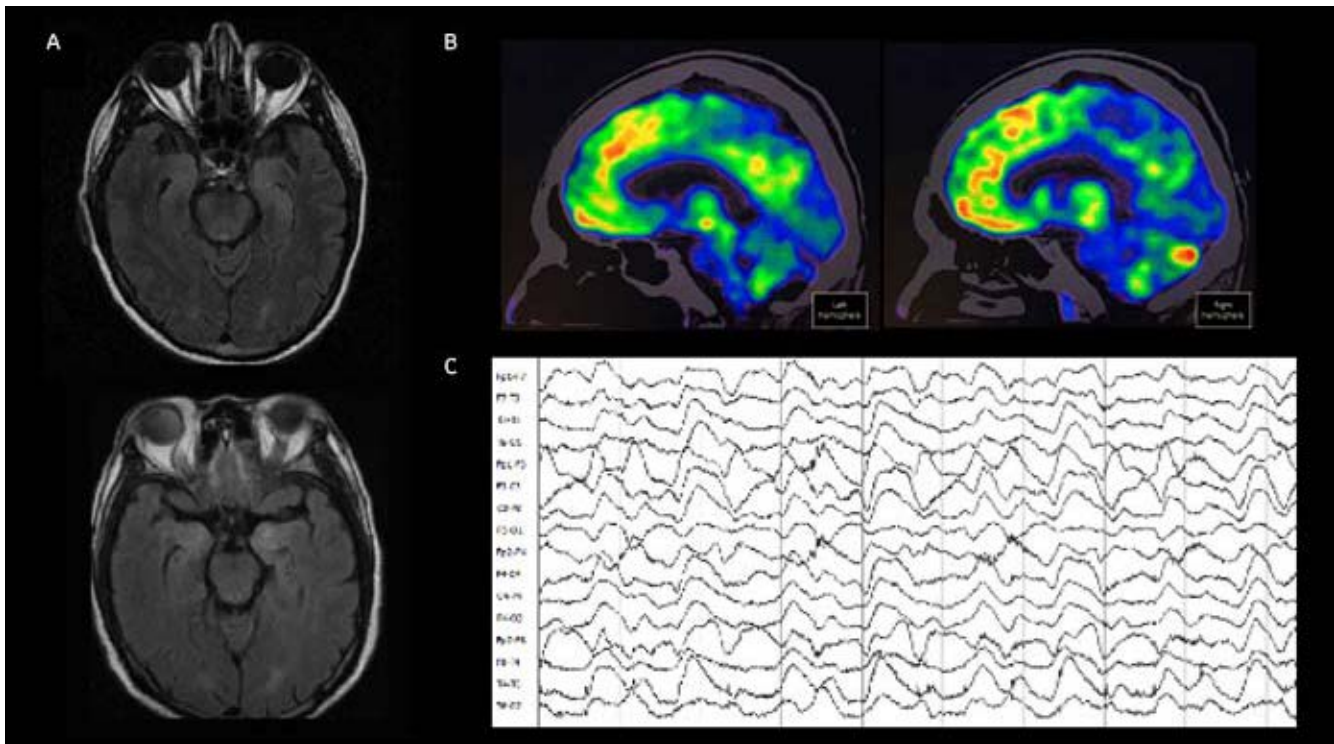


Figura 1. A) Resonancia magnética cerebral ponderada en T2 FLAIR con cortes axiales a nivel del lóbulo temporal medial. Se observa incremento en la intensidad de señal de las cabezas de los hipocampos bilateralmente. B) 18-FDG PET demuestra un hipometabolismo occipital medial. C) Electroencefalograma con patrón *extreme delta brush*. Las imágenes pertenece a una mujer de 16 años con cuadro grave de encefalitis anti-NMDAR.

trata de antipsicóticos típicos.⁶⁵ Ante respuesta inadecuada o parcial a otras opciones de tratamiento, el uso de terapia electroconvulsiva (TEC) ha tenido buenos desenlaces. De igual forma, la TEC ha resultado efectiva en diferentes reportes de casos en pacientes críticos con estados epilépticos refractarios.⁶⁹

Manejo inmunológico dirigido a la enfermedad

En la actualidad, no existen guías de manejo inmunomodulador de la psicosis autoinmune. Las decisiones respecto al tratamiento se deben considerar ante un cuadro clínico de psicosis autoinmune probable o definida.²⁸ Cuando la psicosis se presenta en un paciente conocido con LES o de reciente diagnóstico, las pautas terapéuticas serán enfocadas en el manejo de LES.³³ Si se sospecha psicosis por enfermedad autoinmune primaria de sistema nervioso central, al igual que en la encefalitis autoinmune (NMDAR) se debe tomar en cuenta la edad del paciente, la presencia o ausencia de tumor y la gravedad de la enfermedad.^{9,28,58}

Ante un cuadro clínico de psicosis probable por alteración en alguno de los estudios de gabinete sugeridos (EEG, punción lumbar, resonancia magnética de encéfalo) se puede considerar el inicio de bolos de metilprednisolona (1 g cada

24 horas por cinco días en adultos).²⁸ Esta observación de iniciar tratamiento inmunomodulador lo antes posible, se toma ante lo aprendido en la encefalitis autoinmune, el inicio temprano de tratamiento impacta directamente en el pronóstico funcional a corto y largo plazo de los pacientes.⁹ Por otra parte, el resultado de anticuerpos neuronales en LCR de superficie pueden tardar en su procesamiento y, como lo refiere Najjar *et al.*, algunos pacientes pueden ser seronegativos a determinación de anticuerpos.⁵⁷ De resultar psicosis autoinmune definida por la presencia de algún anticuerpo neuronal de superficie, como en NMDAR, se deben seguir las medidas terapéuticas inmunomediadas escalonadas sugeridas.⁵⁸ El tratamiento involucra el uso precoz de bolos de metilprednisolona vía intravenosa durante cinco días, asociado a IgG vía intravenosa o terapia de recambio plasmático.⁵⁸ La resección quirúrgica del tumor, cuando se considera el tratamiento definitivo de la enfermedad, debe hacerse en conjunto con las intervenciones inmunomoduladoras.^{28,58} De no obtener una respuesta favorable, se recomienda terapia inmunosupresora de segunda línea con rituximab o ciclofosfamida.⁵⁸

Una vez que el paciente ha sido tratado efectivamente con inmunoterapia, los antipsicóticos o cualquier otro fármaco para el manejo sintomático deben retirarse lenta y cuida-

dosamente, vigilando la potencial reaparición de los síntomas psicóticos.⁴

Evolución y pronóstico

El pronóstico de la psicosis autoinmune depende a qué entidad autoinmune está ligada, y al ser una entidad recientemente descrita existe poca información. La mayor evidencia está concentrada en los casos de psicosis en el contexto de la encefalitis autoinmune por NMDAR. En estos casos, el pronóstico es favorable para los pacientes que responden a manejo inmunomodulador de primera línea.⁹ En el subgrupo de individuos con síntomas psicóticos o conductuales aislados, 83 % tiene una recuperación completa de los síntomas luego del tratamiento de primera línea.⁷⁰ El inicio precoz de la inmunoterapia y la ausencia de ingreso a unidades de cui-

dados intensivos son factores de buen pronóstico. Por esto, la identificación temprana de los pacientes es la piedra angular en el manejo de la psicosis autoinmune y la encefalitis anti-NMDAR.^{4,71,72}

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.^{73,74} Después del tratamiento y en la fase de recuperación los pacientes deben ser monitoreados en su nivel de funcionalidad y cognición periódicamente para la detección de recaídas.^{73,75} El riesgo estimado de recidiva, incluso años después de la resolución del primer episodio, es de 10 a 25 %, siendo mayor para quienes no se detectan tumores y quienes reciben inmunoterapia de forma tardía.⁹

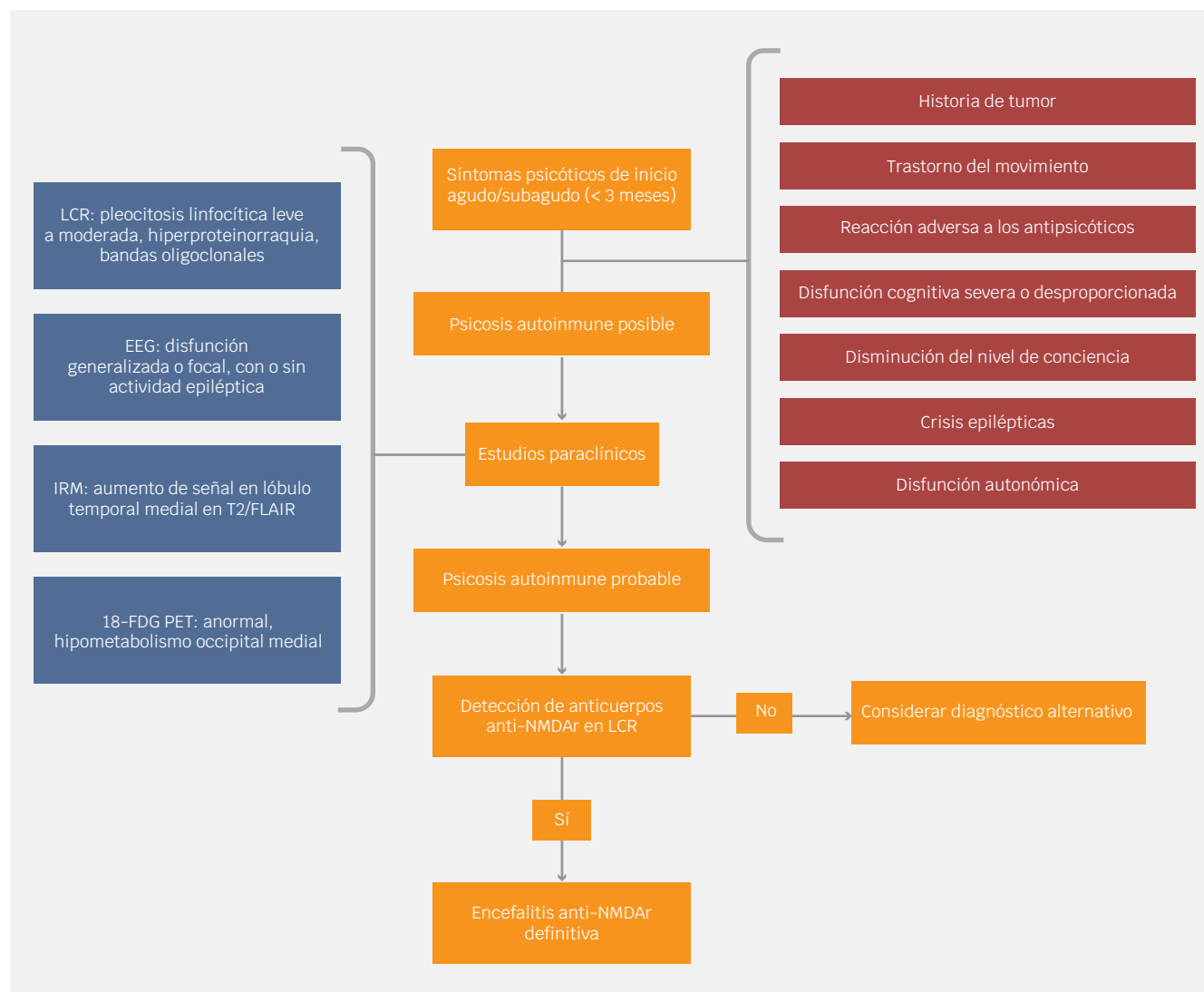


Figura 2. Abordaje diagnóstico ante la sospecha de encefalitis anti-NMDAR en un episodio de psicosis.

Cuadro 3. Banderas rojas para sospechar psicosis autoinmune y encefalitis anti-NMDA

Banderas rojas para sospechas psicosis autoinmune:

- Psicosis inicio abrupto, desarrollo rápido y grave en persona sin antecedentes personales o familiares de trastorno psiquiátrico mayor con alucinaciones visuales e ideas delirantes pobremente sistematizadas
- Se acompaña con frecuencia de:
 1. Agitación psicomotriz
 2. Agresividad
 3. Catatonia (excitada y retardada)
 4. Compromiso cognitivo grave
- Otras formas de presentaciones neuropsiquiátricas a tener en cuenta:
 1. Delirium catatónico
 2. Mania confusional de Bell (Delirious mania)

Banderas rojas para sospechar psicosis por encefalitis autoinmune

- Prodrómo infeccioso
- Cefalea intensa de nuevo inicio
- Respuesta adversa a los antipsicóticos o la presencia de síndrome neuroléptico maligno
- Disminución de la conciencia.
- Disturbio autónomo
- Afasia, mutismo o disartria.
- Crisis epilépticas
- Discinesias
- Parestesia
- Presencia de un tumor o antecedentes de un tumor reciente

Caso clínico representativo de psicosis autoinmune

Se trata de un hombre de 23 años, con antecedentes heredo-familiares: primo paterno con dos intentos suicidas, tía paterna con cáncer de tiroides, abuelo paterno con tumoración cerebral no especificada, abuela paterna con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer y abuela materna con antecedente de cáncer de piel; niega consumo de sustancias. Respecto a la

salud mental previa niega episodios depresivos, de ansiedad, maníacos, hipomaniacos o psicóticos previos.

Inició dos meses previos a su ingreso con pérdida ponderal (11 kg) atribuida a la disminución de ingesta de alimentos, ya que realizaba únicamente una comida por día y aumento de la actividad física y corría hasta 10 km/día; además de alteraciones del sueño, con insomnio de concilia-

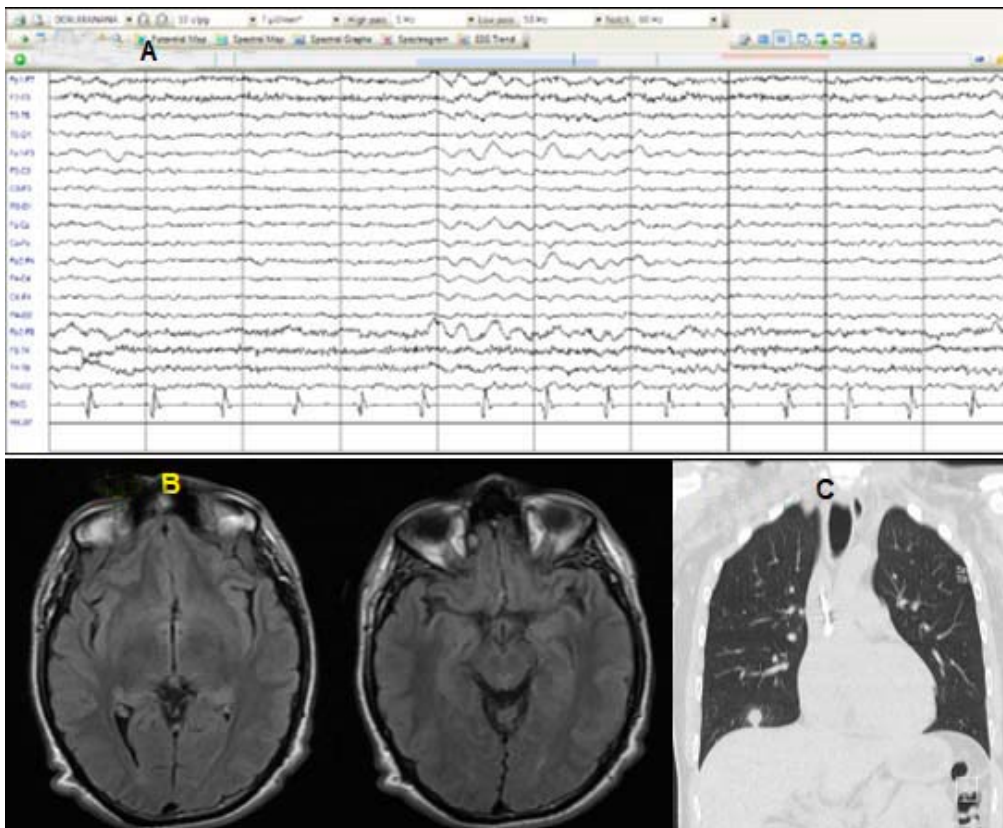


Figura 3. A) electroencefalograma anormal por ondas lentas polimorfas y monomorfas, no rítmicas, de mediana a gran amplitud en frecuencia delta theta de 3-5 Hz en región frontocentral bilateral. B) Resonancia magnética de encéfalo en secuencia T2 FLAIR corte axial, que presenta cambios de intensidad en lóbulos temporales. C) Tomografía axial computarizada de tórax corte sagital, que muestra nódulo pulmonar hacia la base derecha.

ción, por lo que dormía 3 hora/día. Un mes previo presentó indiferencia al medio, disminución de respuesta verbal cuando le hablaban sus familiares. Posteriormente se agregaron alucinaciones visuales al ver personas ajenas en su casa y alteraciones en la memoria reciente, sin recordar lo que había realizado. Presentaba ideas delirantes “de ser molestado en redes sociales, que lo habían *hackeado*”, y que “escuchaba que se reían y se burlaban de él”.

En la primera valoración neuropsiquiátrica, se encontró paciente despierto, poco cooperador, con psicomotricidad globalmente disminuida, mirada fija, disminución del parpadeo, desorientado en tiempo y circunstancia, con alteraciones en la atención, repitiendo únicamente series de tres dígitos, así como alteraciones en la memoria, con recuperación de una de cuatro palabras. No emitía habla espontáneamente ni respondía a la mayoría de las preguntas del entrevistador. Lenguaje no fluente, pero comprensible. En el discurso expresó ideas delirantes de daño y refirió que todos se rían de él y que le habían hackeado su celular.

Igualmente, se documentaron movimientos torácicos estereotipados y movimientos de flexión y abducción de miembros pélvicos. Se realizó escala de Bush y Francis para catatonía, con puntuación de *screening* de 7 y severidad de 16, a expensas de inmovilidad y estupor (1 punto), mutismo (1 punto), mirada fija (2 puntos), posturas fijas/catalepsia (1 punto), muecas (1 punto), ecopraxia (1 punto), estereotipias (2 puntos), obediencia automática (1 puntos), *gegenhalten* (3 puntos) y ambitendencia (3 puntos).

Ante esta primera valoración se integró síndrome psicótico con características atípicas (pérdida de peso, alteraciones mnésicas, orientación y catatonía), por lo que se abordó como psicosis autoinmune posible por criterios de Pollak.²⁸ Se solicitaron exámenes de laboratorio y gabinete complementarios, reportándose examen citoquímico de punción lumbar de características normales (glucosa de 65 mg/dL, proteínas de 26 mg/dL y células 1 mm³); electroencefalograma anormal por brotes de ondas lentas polimorfas y monomorfas, no rítmicas, de mediana a gran amplitud en frecuencia delta-theta de 3 a 5 Hz en región frontocentral bilateral. Se realizó resonancia

magnética de encéfalo, en la que se presentó aumento de la intensidad de señal de manera bilateral en secuencia T2 FLAIR en lóbulos frontales, ínsulas y lóbulos temporales (Figura 3).

Por las alteraciones en los exámenes complementarios y cuadro clínico, el paciente cumplió criterios de psicosis autoinmune probable, por lo que se decidió dar maniobra inmunomoduladora con bolos de metilprednisolona y cinco sesiones de recambios plasmáticos, y tratamiento sintomático con 10 mg/día de olanzapina. El paciente evolucionó a mejoría clínica, con remisión de sintomatología psicótica y catatónica, así como mejoría de sintomatología cognitiva, por lo que se decidió su egreso.

Entre los estudios de extensión se reportaron bandas oligoclonales positivas y anti-NMDAR negativo en LCR, serologías negativas para virus de la inmunodeficiencia humana, panel de reacción en cadena de la polimerasa para encefalitis viral y para *Mycobacterium tuberculosis* en LCR negativos; el estudio tomográfico de tórax reveló nódulo pulmonar de características malignas (Figura 3). El paciente fue enviado a la institución correspondiente para diagnóstico y tratamiento de la lesión pulmonar.

Conclusiones

Diferentes líneas de evidencia sugieren que una proporción de los trastornos psicóticos tienen un componente autoinmune plausible. El principal problema es que estos pacientes con frecuencia son diagnosticados como trastornos psicóticos primarios y son privados del tratamiento inmunológico. Las señales de advertencia clínica como la progresión rápida, la presencia o antecedente de tumor, la catatonía, las discinesias, las reacciones adversas graves con el uso de antipsicóticos, la disfunción cognitiva grave o desproporcionada, la disminución del nivel de conciencia, las crisis epilépticas y la disfunción autonómica significativa deben obligar a la realización de exámenes complementarios (resonancia cerebral, electroencefalograma y LCR). Ante hallazgos compatibles con psicosis autoinmune probable, los anticuerpos en LCR deben solicitarse sin retrasar el inicio de la inmunoterapia.

Referencias

1. Pape K, Tamouza R, Leboyer M, Zipp F. Immunoneuropsychiatry - novel perspectives on brain disorders. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(6):317-328. DOI: 10.1038/s41582-019-0174-4
2. Al-Diwani AAJ, Pollak TA, Irani SR, Lennox BR. Psychosis: an autoimmune disease? *Immunology*. 2017;152(3):388-401. DOI: 10.1111/imm.12795.
3. Ellul P, Groc L, Tamouza R, Leboyer M. The clinical challenge of autoimmune psychosis: learning from Anti-NMDA receptor autoantibodies. *Front Psychiatry*. 2017;8:1-6. DOI: 10.3389/fpsy.2017.00054
4. Pollak TA, Lennox B, Vincent A, Müller S, Benros ME, Prüss H, et al. An international consensus on an approach to the diagnosis and management of psychosis of suspected autoimmune origin: the concept of autoimmune psychosis. *Lancet Psychiatry*. 2019;30290-30291.
5. 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
6. Maneta E, García G. Psychiatric manifestations of anti-NMDA receptor encephalitis: neurobiological underpinnings and

- differential diagnostic implications. *Psychosomatics*. 2014;55(1):1-8. DOI: 10.1016/j.psym.2013.06.002
7. Herken J, Prüss H. Red flags: Clinical signs for identifying autoimmune encephalitis in psychiatric patients. *Front Psychiatry*. 2017;8:25. DOI: 10.3389/fpsy.2017.00025
 8. Zandi MS, Irani SR, Lang B, Waters P, Jones PB, McKenna P, et al. Disease-relevant autoantibodies in first episode schizophrenia. *J Neurol*. 2011;258(4):686-688. DOI: 10.1007/s00415-010-5788-9
 9. 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
 10. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). EE. UU.: American Psychiatric Association; 2013.
 11. Ramírez-Bermúdez J, Sosa-Ortiz A. Principios de neuropsiquiatría. Abordaje de los síndromes neuropsiquiátricos. México: Asociación Psiquiátrica Mexicana; 2018.
 12. How OS. Psychotic disorders. *A Prim Child Adolesc Psychiatry*. 2008;193-214.
 13. Klein MO, Battagello DS, Cardoso AR, Hauser DN, Bittencourt JC, et al. Dopamine: functions, signaling, and association with neurological diseases. *Cell Mol Neurobiol*. 2019;39(1):31-59. DOI: 10.1007/s10571-018-0632-3
 14. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: A framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003;160(1):13-23. DOI: 10.1176/appi.ajp.160.1.13
 15. Ramírez-Bermúdez J, Ruiz-Chow A, Pérez-Neri I, Soto-Hernández JL, Flores-Hernández R, Nente F, et al. Cerebrospinal fluid homovanillic acid is correlated to psychotic features in neurological patients with delirium. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008;30(4):337-343. DOI: 10.1016/j.genhosppsy.2008.01.007
 16. Ramírez-Bermúdez J, Pérez-Neri I, Montes S, Nente F, Ramírez-Abascal M, Carrillo-Mezo R, et al. Dopaminergic hyperactivity in neurological patients with delirium. *Arch Med Res*. 2019;50(8):477-483. DOI: 10.1016/j.arcmed.2019.11.002
 17. McCutcheon RA, Krystal JH, Howes OD. Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment. *World Psychiatry*. 2020;19(1):15-33. DOI: 10.1002/wps.20693
 18. Stahl SM. Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: Dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS Spectr*. 2018;23(3):187-191. DOI: 10.1017/S1092852918001013
 19. Selvaraj S, Arnone D, Cappai A, Howes O. Alterations in the serotonin system in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of postmortem and molecular imaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;45:233-245. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2014.06.005
 20. Brown AS, Schaefer CA, Quesenberry CP, Liu L, Babulas VP, Susser ES. Maternal exposure to toxoplasmosis and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry*. 2005;162(4):767-773. DOI: 10.1176/appi.ajp.d162.4.767
 21. Takei N, Van Os J, Murray RM. Maternal exposure to influenza and risk of schizophrenia: a 22 year study from The Netherlands. *J Psychiatr Res*. 1995;29(6):435-445. DOI: 10.1016/0022-3956(95)00031-3
 22. Pedersen MS, Benros ME, Agerbo E, Børglum AD, Mortensen PB. Schizophrenia in patients with atopic disorders with particular emphasis on asthma: a Danish population-based study. *Schizophr Res*. 2012;138(1):58-62. DOI: 10.1016/j.schres.2012.02.019
 23. Benros ME, Eaton WW, Mortensen PB. The epidemiologic evidence linking autoimmune diseases and psychosis. *Biol Psychiatry*. 2014;75(4):300-306. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.09.023
 24. Benros ME, Nielsen PR, Nordentoft M, Eaton WW, Dalton SO, Mortensen PB. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: A 30-year population-based register study. *Am J Psychiatry*. 2011;168(12):1303-1310. DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.11030516
 25. Mané-Damas M, Hoffmann C, Zong S, Tan A, Molenaar PC, et al. Autoimmunity in psychotic disorders. Where we stand, challenges and opportunities. *Autoimmun Rev*. 2019;18(9):102348. DOI: 10.1016/j.autrev.2019.102348
 26. 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
 27. Dalmau J, Tüzün E, Wu H, 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
 28. Pollak TA, Lennox BR, Müller S, Benros ME, Prüss H, van Elst LT, et al. Autoimmune psychosis: an international consensus on an approach to the diagnosis and management of psychosis of suspected autoimmune origin. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(1):93-108. DOI: 10.1016/S2215-0366(19)30290-1
 29. Kirkbride JB, Errazuriz A, Croudace TJ, Morgan C, Jackson D, Boydell J, et al. Incidence of schizophrenia and other psychoses in England, 1950-2009: a systematic review and meta-analyses. *PLoS One*. 2012;7(3):e31660. DOI: 10.1371/journal.pone.0031660
 30. Jongsma HE, Turner C, Kirkbride JB, Jones PB. International incidence of psychotic disorders, 2002-17: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 2019;4(5):e229-e244. DOI: 10.1016/S2468-2667(19)30056-8
 31. Cooper GS, Bynum ML, Somers EC. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *J Autoimmun*. 2009;33(3-4):197-207. DOI: 10.1016/j.jaut.2009.09.008
 32. Cullen AE, Holmes S, Pollak TA, Blackman G, Joyce DW, Kempton MJ, et al. Associations between non-neurological autoimmune disorders and psychosis: a meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 2019;85(1):35-48. DOI: 10.1016/j.biopsych.2018.06.016
 33. Jeltsch-David H, Muller S. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: pathogenesis and biomarkers. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(10):579-596. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.148
 34. Frago-Loyo H, Cabiedes J, Orozco-Narváez A, Dávila-Maldonado L, Atisha-Fregoso Y, Diamond B, et al. Serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in patients with neuropsychiatric lupus erythematosus. Implications for diagnosis and pathogenesis. *PLoS One*. 2008;3(10):e3347. DOI: 10.1371/journal.pone.0003347

35. Zhou JY, Xu B, Lopes J, et al. Hashimoto encephalopathy: literature review. *Acta Neurol Scand.* 2017;135(3):285-290. DOI: 10.1111/ane.12618
36. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, Tilley DH, Glaser CA. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project. *Clin Infect Dis.* 2012;54(7):899-904. DOI: 10.1093/cid/cir1038
37. Zhang L, Wu M-Q, Hao ZL, Vance-Chiang SM, Shuang K, Lin M-T, 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. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.12.019
38. Steiner J, Walter M, Glanz W, Sarnyai Z, Bernstein H-G, Vielhaber S, 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):271-278. DOI: 10.1001/2013.jamapsychiatry.86
39. van Sonderen A, Schreurs MW, Wirtz PW, Sillevs-Smitt PAE, Titulaer MJ. From VGKC to LGI1 and Caspr2 encephalitis: the evolution of a disease entity over time. *Autoimmun Rev.* 2016;15(10):970-974. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.07.018
40. Oviedo-Salcedo T, de Witte L, Kümpfel T, Kahn RS, Falkai P, Eichhorn P, et al. Absence of cerebrospinal fluid antineuronal antibodies in schizophrenia spectrum disorders. *Br J Psychiatry.* 2018;212(5):318-320. DOI: 10.1192/bjp.2018.24
41. Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, Radošević M, Mannara F, Leypoldt 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
42. van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, Jiskoot LC, Sánchez E, de Bruijn MAAM, et al. Anti-LGI1 encephalitis: Clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology.* 2016;87(14):1449-1456. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003173
43. Vogrig A, Muñoz-Castillo M, Desestret V, Joubert B, Honnorat J. Pathophysiology of paraneoplastic and autoimmune encephalitis: genes, infections, and checkpoint inhibitors. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020;13:1756286420932797. DOI: 10.1177/1756286420932797
44. Patterson KR, Dalmau J, Lancaster E. Mechanisms of Caspr2 antibodies in autoimmune encephalitis and neuromyotonia. *Ann Neurol.* 2018;83(1):40-51. DOI: 10.1002/ana.25120
45. Jia Y, Li M, Wang H, Zhang M, Wang Y. The peculiar clinical symptoms and treatment of limbic encephalitis associated with AMPA receptor antibody. *Eur Neurol.* 2021;84(3):206-211. DOI: 10.1159/000515592
46. Höftberger R, van Sonderen A, Leypoldt F, Houghton D, Geschwind M, Gelfand J, et al. Encephalitis and AMPA receptor antibodies. *Neurology.* 2015;84(24):2403-2412. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001682
47. Guo CY, Gelfand JM, Geschwind MD. Anti-gamma-aminobutyric acid receptor type A encephalitis: a review. *Curr Opin Neurol.* 2020;33(3):372-380. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000814
48. Zhu F, Shan W, Lv R, Li Z, Wang Q. Clinical characteristics of anti-GABA-B receptor encephalitis. *Front Neurol.* 2020;11:403. DOI: 10.3389/fneur.2020.00403
49. Dubey D, Lennon VA, Gadoth A, Pittock SJ, Flanagan EP, Schmelting JE, et al. Autoimmune CRMP5 neuropathy phenotype and outcome defined from 105 cases. *Neurology.* 2018;90(2):e103-e110. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004803
50. Crespo-Burillo JA, Hernando-Quintana N, Ruiz-Palomino P, et al. Chorea secondary to striatal encephalitis due to anti-CV2/CRMP5 antibodies. Case description and review of the literature. *Neurologia.* 2015;30(7):451-453. DOI: 10.1016/j.nrleng.2013.10.025
51. Balint B, Vincent A, Meinck HM, Irani SR, Bathia KP. Movement disorders with neuronal antibodies: syndromic approach, genetic parallels and pathophysiology. *Brain.* 2018;141(1):13-36. DOI: 10.1093/brain/awx189
52. Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to synaptic receptors and neuronal cell surface proteins in autoimmune diseases of the central nervous system. *Physiol Rev.* 2017;97(2):839-887. DOI: 10.1152/physrev.00010.2016
53. Dai X, Kuang L, Feng L, Yi X, Tang W, Liao Q, et al. Anti-dopamine receptor 2 antibody-positive encephalitis in adolescent. *Front Neurol.* 2020;11:471. DOI: 10.3389/fneur.2020.00471
54. Hara M, Ariño H, Petit-Pedrol M, Sabater L, Titulaer MJ, Martínez-Hernández E, et al. DPPX antibody-associated encephalitis. *Neurology.* 2017;88(14):1340-1348. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003796
55. Spatola M, Sabater L, Planagumà J, Martínez-Hernández E, Armangué T, Prüss H, et al. Encephalitis with mGluR5 antibodies: Symptoms and antibody effects. *Neurology.* 2018;90(22):e1964-e1972. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005614
56. Gaig C, Graus F, Compta Y, Högl B, Bataller L, Brüggemann N, et al. Clinical manifestations of the anti-IgLON5 disease. *Neurology.* 2017;88(18):1736-1743. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003887
57. Najjar S, Steiner J, Najjar A, Bechter K. A clinical approach to new-onset psychosis associated with immune dysregulation: the concept of autoimmune psychosis. *J Neuroinflammation.* 2018;15(1):40. DOI: 10.1186/s12974-018-1067-y
58. 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
59. Jeannin-Mayer S, André-Obadia N, Rosenberg S, Boutet C, Honnorat J, Antoine JC, et al. EEG analysis in anti-NMDA receptor encephalitis: description of typical patterns. *Clin Neurophysiol.* 2019;130(2):289-296. DOI: 10.1016/j.clinph.2018.10.017
60. Bayliss L, Restrepo-Martínez M, Duarte A, Borja C, Espinola-Nadurille M. Are we missing subtle forms of anti-N-Methyl-D-Aspartate encephalitis with the current diagnostic approach? A case report. *J Psychiatr Pract.* 2019;25(5):383-390. DOI: 10.1097/PRA.0000000000000412
61. Probasco JC, Solnes L, Nalluri A, Cohen J, Jones KM, Zan E, et al. Decreased occipital lobe metabolism by FDG-PET/CT. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation.* 2017;5(1):1-9. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000413
62. Kerik-Rotenberg N, Díaz-Meneses I, Hernández-Ramírez R, Muñoz-Casillas R, Reynoso-Mejía CA, Flores-Rivera J, et al. A metabolic brain pattern associated with Anti-N-Methyl-D-Aspartate receptor encephalitis. *Psychosomatics.* 2020;61(1):39-48. DOI: 10.1016/j.psym.2019.08.007

63. Yuan J, Guan H, Zhou X, et al. Changing brain metabolism patterns in patients with ANMDARE serial 18F-FDG PET/CT findings. *Clin Nucl Med*. 2016;41(5):366-370. DOI: 10.1097/RLU.0000000000001164
64. González-Valcárcel J, Rosenfeld MR, Dalmau J. Differential diagnosis of encephalitis due to Anti-NMDA receptor antibodies. *Neurologia*. 2011;25(7):409-413. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3101880/>
65. Kuppusswamy 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. Warren N, O'Gorman C, McKeon G, Swayne A, Blum S, Siskind D. Psychiatric management of anti-NMDAR encephalitis: a cohort analysis. *Psychol Med*. 2021;51(3):435-440. DOI: 10.1017/S0033291719003283
67. Lejuste F, Thomas L, Picard G, et al. Neuroleptic intolerance in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016;3(5):e280. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000280
68. Yamanaka D, Kawano T, Tateiwa H, Iwata H, Locatelli FM, Yokoyama M. Successful management of dexmedetomidine for postoperative intensive care sedation in a patient with anti-NMDA receptor encephalitis: a case report and animal experiment. *Springerplus*. 2016;5(1):1380. DOI: 10.1186/s40064-016-3079-3
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. DOI: 10.1016/j.brs.2018.11.016
70. Kayser MS, Titulaer MJ, Gresa-Arribas N, Dalmau J, et al. Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *JAMA Neurol*. 2013;70(9):1133-1139. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.3216
71. Broadley J, Seneviratne U, Beech P, Buzzard K, Butzkueven H, O'Brien T, et al. Prognosticating autoimmune encephalitis: a systematic review. *J Autoimmun*. 2019;96:24-34. DOI: 10.1016/j.jaut.2018.10.014
72. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Iizuka T, Kawachi I, Bataller L, et al. Late-onset anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2013;81(12):1058-1063. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a4a49c
73. Finke C, Kopp UA, Prüss H, Dalmau J, Klaus-Peter W, Ploner CJ. Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(2):195-198. DOI: 10.1136/jnnp-2011-300411
74. Gibson LL, McKeever A, Coutinho E, Finke C, Pollak TA. Cognitive impact of neuronal antibodies: encephalitis and beyond. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):304. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41398-020-00989-x.pdf>
75. Witt JA, Helmstaedter C. Neuropsychological evaluations in limbic encephalitis. *Brain Sci*. 2021;11(5):576. DOI: 10.3390/brainsci11050576

ORCID

Miguel Restrepo-Martínez, 0000-0002-6382-2699; Juan Carlos López-Hernández, 0000-0003-3419-5160; Mariana Espinola-Nadurille, 0000-0002-7104-4030; Leo Bayliss, 0000-0003-3286-6741; Raúl Medina-Rioja, 0000-0002-6764-6960; Victoria Martínez-Ángeles, 0000-0001-7793-6956; Javier Andrés Galnares-Olalde, 0000-0003-3004-6221; José Alberto Téllez-Martínez, 0000-0001-5113-2562; Jesús Ramírez-Bermúdez, 0000-0003-2879-5258