



## Reporte de caso

# Banderas rojas para sospechar encefalitis anti-NMDAr en un primer episodio psicótico: reporte de dos casos



Miguel Restrepo Martínez<sup>a,\*</sup>, G. Paola Bautista<sup>b</sup>, Mariana Espínola-Nadurille<sup>c</sup>  
y Leo Bayliss<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Universidad CES, Medellín, Colombia

<sup>b</sup> Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de México, México

<sup>c</sup> Unidad de Neuropsiquiatría, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de México, México

<sup>d</sup> Unidad de Neurología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de México, México

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de mayo de 2017

Aceptado el 22 de octubre de 2017

On-line el 11 de diciembre de 2017

Palabras clave:

Encefalitis antirreceptor

N-Metil-D-Aspartato

Encefalitis

Psicosis

Catatonia

Diagnóstico diferencial

Trastornos mentales

### R E S U M E N

La encefalitis asociada a anticuerpos contra el receptor de N-metil-D-Aspartato (NMDAr) es una entidad clínica recientemente descrita con un número creciente de casos reportados. Los síntomas psiquiátricos en etapas tempranas de la enfermedad conforman un reto diagnóstico para el médico tratante. Presentamos dos casos clínicos: el caso clínico 1, un hombre de 26 años y el caso clínico 2, un joven de 18 años, ambos abordados como primer episodio de psicosis y hospitalizados en instituciones psiquiátricas. Posteriormente, ambos casos fueron diagnosticados como encefalitis anti-NMDAr. La alta prevalencia de síntomas psiquiátricos en la encefalitis anti-NMDAr demanda a los médicos psiquiatras y neurólogos a tener un alto índice de sospecha en presencia de síntomas atípicos en pacientes evaluados por primer episodio de psicosis.

© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Red flags for suspecting anti-NMDAr encephalitis in a first psychotic episode: report of two cases

#### A B S T R A C T

Anti-N-methyl-D-Aspartate receptor (NMDAr) encephalitis is a recently described clinical entity with an increasing number of reported cases. Psychiatric symptoms in the early stages of the disease constitute a diagnostic challenge for the treating physician. We present two clinical cases: clinical case 1, a 26-year-old man, and clinical case 2, an 18-year-old man;

Keywords:

Anti N-Metil-Aspartate receptor

encephalitis

Encephalitis

\* Corresponding author.

Correo electrónico: mrm87356@hotmail.com (M. Restrepo Martínez).

<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2017.10.002>

0034-7450/© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Psychosis  
Catatonia  
Differential diagnosis  
Mental disorders

both presented with a first episode of psychosis and were hospitalized as psychiatric disorders. Subsequently, both cases were diagnosed as anti-NMDAR encephalitis. The high prevalence of psychiatric symptoms in anti-NMDAR encephalitis forces psychiatrists and neurologists to have a high degree of suspicion in the presence of atypical symptoms in patients evaluated for the first episode of psychosis.

© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La encefalitis relacionada con anticuerpos contra el receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) es una entidad clínica descrita recientemente<sup>1</sup>, con un número de casos reportados que va en aumento y señala su importancia epidemiológica<sup>2</sup>. En esta se demuestran auto-anticuerpos IgG contra la subunidad NR1 del receptor de NMDA (NMDAR), lo que conlleva la aparición de síntomas neuropsiquiátricos complejos<sup>3</sup>. Durante el primer mes de enfermedad, el 90% de los pacientes sufren al menos 4 síntomas de los grupos clínicos característicos: alteraciones del comportamiento o disfunción cognitiva, trastornos del habla, crisis epilépticas, trastornos del movimiento, deterioro del estado de conciencia, síntomas autonómicos e hipoventilación<sup>4</sup>. No obstante, los síntomas psiquiátricos predominan en etapas tempranas, lo que puede conducir a confundir esta entidad con trastornos psiquiátricos primarios, lo que retrasa el tratamiento y tiene consecuencias graves para los pacientes<sup>5</sup>.

Si bien la encefalitis anti-NMDAR se ha descrito en mujeres jóvenes como un síndrome paraneoplásico asociado con teratoma ovárico, actualmente se sabe que también ocurre en varones y niños, con y sin evidencia de neoplasias relacionadas<sup>6</sup>. Pese a la gravedad de esta enfermedad, más del 75% de los pacientes logran una recuperación sustancial con el tratamiento adecuado y oportuno, por lo que su detección temprana es fundamental<sup>3</sup>.

## Caso clínico 1

Un varón de 26 años, sin antecedentes de importancia, consultó por un cuadro clínico de cefalea holocraneana, *tinnitus*, mareo y cambios conductuales de 1 mes de evolución. Los episodios de cefalea se acompañaban de dificultad para articular el discurso. En la primera semana sufrió un episodio de desconexión del medio y mirada fija de 1 min de evolución. Dos semanas más tarde, se observó al paciente confuso, inatento e irritable, con ideas delirantes de daño y perjuicio. No hubo síntomas gripales o fiebre previos al inicio de la enfermedad.

Se trató como un primer episodio de psicosis. Tanto la tomografía simple craneal como la punción lumbar (PL) fueron normales. En el hospital de psiquiatría mostró síntomas catatónicos, y 9 días después sufrió una crisis tónicoclónica generalizada (CTCG), lo cual alertó a los médicos que lo trataban sobre la posibilidad de un cuadro neurológico subyacente.

En nuestro servicio de neurología se planteó la posibilidad de encefalitis y se inició tratamiento empírico con aciclovir. La resonancia magnética cerebral y una segunda PL

resultaron normales. No obstante, el electroencefalograma (EEG) mostraba una grave disfunción generalizada, con *delta brush* extremo. Ante la sospecha de encefalitis autoinmunitaria, se inició inmunoterapia. Más tarde los anticuerpos anti-NMDAR se confirmaron positivos en líquido cefalorraquídeo (LCR).

## Caso clínico 2

Un varón de 18 años consultó por un cuadro de insomnio, soliloquios, risas inmotivadas, suspicacia y agresividad de 8 días de evolución. Como antecedente tenía un consumo problemático de inhalantes y benzodiazepinas, que había suspendido 3 meses antes. Los estudios, entre ellos tomografía craneal y PL, fueron normales. No hubo síntomas gripales o fiebre previos al inicio de la enfermedad.

Se trató como psicosis inducida por sustancias y se remitió al paciente a hospitalización psiquiátrica, en la que se inició tratamiento con risperidona y clonazepam. Cuatro días más tarde manifestó posturas mantenidas largos periodos y una CTCG de 2 min, por lo que se lo refirió a nuestro servicio de neurología.

Esta vez el EEG demostró una grave disfunción generalizada, sin actividad epiléptica; la resonancia magnética cerebral resultó normal. Se lo trató inicialmente con aciclovir. Tras excluirse una etiología viral, y ante la sospecha de encefalitis autoinmunitaria, se inició inmunoterapia. Más tarde los anticuerpos anti-NMDAR se confirmaron positivos en LCR.

## Discusión

El descubrimiento de la encefalitis anti-NMDAR ha cambiado el abordaje diagnóstico de los pacientes que se presentan a los servicios médicos con síntomas psicóticos<sup>3</sup>. El predominio de síntomas psiquiátricos en etapas tempranas de la enfermedad hace que el 75% de los pacientes sean atendidos inicialmente por médicos psiquiatras: las crisis epilépticas y discinesias son los síntomas cardinales que suelen alertar sobre la posibilidad de una enfermedad neurológica subyacente<sup>3</sup>, como lo demuestran los casos aquí reportados. Sin embargo, Kayser et al. señalan que aproximadamente el 4% de los casos de encefalitis anti-NMDAR pueden presentarse con síntomas psiquiátricos sin otro compromiso neurológico<sup>7</sup>, lo cual dificulta aún más el diagnóstico.

Actualmente ninguna guía recomienda la búsqueda de anticuerpos anti-NMDAR en el estudio de pacientes con un primer episodio psicótico. Sin embargo, algunos autores han recomendado valorarlos en dicho contexto clínico.

**Tabla 1 – Banderas rojas para sospechar encefalitis anti-NMDAR en un primer episodio psicótico**

Psicosis o catatonia de inicio abrupto y evolución rápida y grave en una persona previamente sana
Alteraciones del habla
Alteraciones en la función cognitiva como atención o memoria anterógrada
Presencia de crisis epilépticas
Presencia de movimientos anormales (discinesias orolinguales)
Alteraciones autonómicas graves
Empeoramiento o complicaciones mayores con el uso de antipsicóticos (síndrome neuroléptico maligno <sup>8</sup> )
Presentaciones psiquiátricas atípicas que semejen delirio o trastornos conversivos o disociativos

Por ejemplo, Lennox et al. recomiendan medir anticuerpos contra el NMDAR en todos los individuos con un primer episodio psicótico<sup>9</sup>, mientras que Steiner et al. realizan esta recomendación solo para mujeres jóvenes con síntomas desorganizados y/o catatónicos de inicio agudo<sup>10</sup>. Más recientemente, Maneta et al. propusieron factores clave para considerar la posibilidad de encefalitis anti-NMDAR en un primer episodio de psicosis: pródromos de síntomas gripales, psicosis y catatonia de inicio súbito, sexo femenino, presencia de crisis epilépticas u otras disfunciones neurológicas, presencia de malignidad, manifestaciones autonómicas graves y empeoramiento de síntomas con el uso de antipsicóticos<sup>5</sup>. El énfasis que se hace en las mujeres obedece al predominio de la enfermedad en el sexo femenino; no obstante, el diagnóstico en varones es cada vez más frecuente y alcanza un 32% de los casos en recientes revisiones sistemáticas<sup>2</sup>. Otros imitadores reportados en casos de encefalitis anti-NMDAR son el delirio y los trastornos disociativos<sup>11-13</sup>.

Algunos estudios diagnósticos disponibles apoyan mas no excluyen la probabilidad del diagnóstico de encefalitis anti-NMDAR, y se debe solicitarlos para los pacientes en quienes se sospeche esta entidad (tabla 1). El LCR es anormal en el 80% de los pacientes al inicio de la enfermedad y cerca del 90% en etapas posteriores<sup>3</sup>. Sin embargo, en la reciente revisión sistemática de Zhang et al., solo el 58% de los pacientes presentaron anomalías en el LCR<sup>2</sup>. El EEG demuestra cambios en un 85-90% de los pacientes, incluidos patrones inespecíficos de disfunción generalizada y actividad epiléptica focal<sup>3</sup>. El patrón referido como «delta brush extremo» característico, está presente solo en el 30% de los casos<sup>14</sup>. Por otra parte, la resonancia magnética cerebral puede ser anormal en el 50% de los sujetos, y muestra un incremento de intensidad de señal en T2-FLAIR unilateral o bilateral de los lóbulos temporales mediales<sup>3</sup>. Así, a pesar de que el diagnóstico definitivo de esta entidad se hace al detectar los anticuerpos anti-NMDAR en el LCR<sup>4,15</sup>, las evaluaciones clínicas convencionales y paraclínicas estándar permiten iniciar la inmunoterapia tempranamente<sup>4</sup>.

Para terminar, la encefalitis anti-NMDAR debe considerarse como diagnóstico diferencial en pacientes con un primer episodio psicótico. Su reconocimiento es de gran relevancia, pues el diagnóstico y el tratamiento oportuno se relacionan con desenlaces más favorables. Las banderas rojas clínicas que se proponen ayudan a sospechar la enfermedad en pacientes que consultan con síntomas psicóticos, lo cual facilita a

psiquiatras, neurólogos y otros médicos tener un papel importante en el diagnóstico oportuno de esta entidad.

## Responsabilidades éticas

Ninguna.

## Conflicto de intereses

Ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

- 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;61:25-36.
- Zhang L, Wu M-Q, Hao Z-L, Chiang SMV, 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.
- Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. 2011;10:63-74.
- 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;15:391-404.
- Maneta E, Garcia G. Psychiatric manifestations of anti-NMDA receptor encephalitis: neurobiological underpinnings and differential diagnostic implications. *Psychosomatics*. 2014;55:37-44.
- 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;7:1091-8.
- 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;70:1133.
- Caroff SN, Campbell EC. Risk of neuroleptic malignant syndrome in patients with NMDAR encephalitis. *Neurol Sci*. 2015;36:479-80.
- Lennox BR, Coles AJ, Vincent A. Antibody-mediated encephalitis: a treatable cause of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2012;200:92-4.
- 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;70:271.
- Gulyayeva NA, Massie MJ, Duhamel KN. Anti-NMDA receptor encephalitis: psychiatric presentation and diagnostic challenges from psychosomatic medicine perspective. *Palliat Support Care*. 2014;12:159-63.
- Shimoyama Y, Umegaki O, Agui T, Kadono N, Minami T. Anti-NMDA receptor encephalitis presenting as an acute psychotic episode misdiagnosed as dissociative disorder: a case report. *JA Clinical Reports [Internet]*. 2016;2(1). Disponible en:

- <http://jaclinicalreports.springeropen.com/articles/10.1186/s40981-016-0048-3>. Consultado 19 Mar 2017.
13. Punja M, Pomerleau AC, Devlin JJ, Morgan BW, Schier JG, Schwartz MD. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (anti-NMDAR) encephalitis: an etiology worth considering in the differential diagnosis of delirium. *Clin Toxicol*. 2013;51:794-7.
  14. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ. Extreme delta brush: A unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2012;79:1094-100.
  15. Raynor G, Bader C, Srikanth M, Kroll D, Gutheil T, Berkowitz A. Psychosis secondary to anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Harvard Rev Psychiatry*. 2016;24:229-37.