



TEMA 13 -2019:

Progreso médico: encefalitis autoinmune contra el receptor de N-metil-D-aspartato asociada a teratomas

Recibido: 03/01/2019

Aceptado: 15/04/2019

¹ Isabella Cordero Moreno

¹ Ana Elena Camacho Solís

¹ Amaya Sainz Mejías

² Carlos Araya Molina

¹ Médico general. Universidad de Costa Rica. Correo electrónico: isacorderom@gmail.com

² Médico Asistente Especialista en Ginecología Oncológica. Hospital San Juan de Dios.

Resumen

La encefalitis autoinmune contra el receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA-R) es una enfermedad de reciente descubrimiento que se presenta principalmente en mujeres jóvenes. Se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos en contra de dicho receptor, específicamente en contra de la subunidad GluN1; lo cual genera síntomas psicóticos, trastornos del movimiento, disfunción autonómica e incluso coma. Cerca del 50% de las pacientes presentan teratoma ovárico al completarse los estudios. Esta enfermedad es reversible y tratable, por lo que el diagnóstico y tratamiento tempranos son esenciales. La primera línea de tratamiento incluye esteroides, inmunoglobulina G IV o plasmaféresis. La segunda línea consiste en rituximab y ciclofosfamida. Además, en los casos que se documente tumor, la extirpación de este se considera fundamental.

Palabras clave

Encefalitis anti receptor NMDA; teratoma ovárico; encefalitis autoinmune; síndromes neurológicos paraneoplásicos.

Abstract

Autoimmune encephalitis against the N-methyl-D-aspartate receptor (NMDA-R) is a newly discovered disease that occurs mainly in young women. It is characterized by the presence of autoantibodies against NMDA receptor, specifically against the GluN1 subunit; which generates psychotic symptoms, movement disorders, autonomic dysfunction and even coma. About 50% of patients present ovarian teratoma when completing the studies. This disease is reversible and treatable, therefore diagnosis and treatment are essential. The first line of treatment includes steroids, intravenous G immunoglobulin or plasmapheresis. The second line consists of rituximab and cyclophosphamide. In addition, in the cases where a tumor is documented, the extirpation of it is considered fundamental.

Key words

Anti -NMDA receptor encephalitis; ovarian teratoma; autoimmune encephalitis; paraneoplastic neurological syndromes.

Introducción

La encefalitis autoinmune en contra del NMDA-R se reconoció por primera vez en el 2005 por el Dr. Joseph Dalmau y sus colegas, quienes encontraron conexión entre teratoma ovárico y la activación de autoanticuerpos en contra del NMDA-R en el hipocampo. Corresponde a una de las causas de encefalitis autoinmune más comunes con más de 1000 casos reportados.

El cuadro clínico general es de una mujer joven, con síntomas inicialmente prodrómicos y posteriormente psiquiátricos como cambios en la personalidad, alucinaciones, agresividad y catatonía. Además, pueden asociar disquinesias, convulsiones e incluso hipoventilación. A pesar de que se han realizado avances en cuanto al descubrimiento de su fisiopatología, sigue siendo una entidad poco conocida. Por lo que el objetivo del presente artículo es brindar una revisión de esta entidad en diferentes aspectos.

■ Epidemiología

La encefalitis autoinmune contra el NMDA-R es de reciente descubrimiento, por lo que la información sobre su incidencia es limitada. En los Países Bajos se estima que se presentan de 2 a 3 casos por 1 000 000 de habitantes. Estudios en el Reino Unido demuestran que esta entidad es la segunda causa más frecuente de encefalitis autoinmune y es la primera causa de encefalitis mediada por anticuerpos antineuronales. Además, en el Proyecto de Encefalitis de California este tipo de encefalitis fue más frecuente que cualquier forma individual de encefalitis viral⁽¹⁾. Se da generalmente en pacientes jóvenes, con una edad media de presentación de 23 años, y predominante en mujeres en una relación 4:1^(1,2).

■ Generalidades de la encefalitis autoinmune

Se ha establecido que el daño autoinmune al Sistema Nervioso Central (SNC) puede deberse a la producción de diferentes autoanticuerpos que atacan antígenos neuronales. Según la localización de estos antígenos, existen tres tipos de enfermedades: aquellas en que los anticuerpos se dirigen contra antígenos intracelulares, aquellos producidos en contra de los receptores sinápticos y los que tienen como blanco canales iónicos u otras proteínas de la superficie.

La patogénesis del daño neurológico y los patrones de respuesta a la terapia varía entre los tipos de enfermedades descritos previamente. Algunos antígenos de receptores sinápticos involucrados en la determinación de encefalitis autoinmune son los receptores GABA A y B, el receptor NMDA involucrado en la encefalitis del presente estudio, el receptor de dopamina 2, entre otros⁽³⁾.

■ Fisiopatología

Se ha postulado que la encefalitis asociada a anticuerpos contra el NMDA-R resulta de la expresión de antígenos ectópicos (p. ej proteínas sinápticas) de los elementos neuronales del teratoma que pueden desencadenar una reacción autoinmune, generando así autoanticuerpos en contra de diferentes objetivos del SNC, como lo es el receptor de NMDA^(4,5). Es así que entre todos los pacientes adultos con teratoma, hubo una incidencia de encefalitis anti-NMDA-R cercana al 59%. Otra teoría postulada es que tras una infección, el sistema inmune estimula la generación de autoanticuerpos en contra el receptor y estos anticuerpos pueden exhibir expresión ectópica en el tejido ectodérmico del teratoma⁽⁶⁾.

■ Receptor NMDA y anticuerpos

El NMDA-R se distribuye principalmente en el hipocampo, corteza prefrontal, amígdala e hipotálamo por lo que tiene un efecto crucial en los mecanismos de plasticidad sináptica necesarios para la memoria, el aprendizaje y la cognición⁽⁶⁾. Se compone de 4 subunidades (2 GluN1 y 2 GluN2) y actúa como un receptor ionotrópico excitatorio postsináptico. La subunidad GluN1 es fija, mientras que las subunidades GluN2 (A, B, C, D) varían según la región cerebral, localización sináptica o extrasináptica y el desarrollo cerebral⁽¹⁾.

Los anticuerpos actúan de forma selectiva en contra de los epítomos extracelulares del NMDA-R, específicamente de la subunidad GluN1, ocasionando la internalización del receptor en neuronas tanto excitatorias como inhibitorias^(1,2,6). Esto ya que alteran la interacción entre el NMDA-R y el receptor 2 de Efrina tipo B (EphB2). Este último es miembro de la familia de los receptores tirosina quinasa, es el responsable de estabilizar el NMDA-R en la membrana postsináptica y facilitar los mecanismos de potenciación a largo plazo y de plasticidad sináptica⁽¹⁾.

La internalización del receptor se asocia a reducción de corrientes sinápticas dependientes del NMDA-R, generando así deterioro de la inhibición en los transmisores de glutamato postsinápticos y posterior aumento de la liberación de dicho neurotransmisor de la corteza prefrontal generando los síntomas psicóticos y los trastornos del movimiento que se presentan clínicamente ^(5,6). Estos efectos tienen una correlación fuerte e inversa con los títulos de anticuerpos en el LCR ⁽¹⁾.

El estudio histopatológico de esta enfermedad en biopsias cerebrales demuestra que hay infiltrados inflamatorios leves, pérdida ausente o discreta de neuronas, activación de la microglía y depósitos de inmunoglobulina G sin complemento. Además, el patrón de inmunohistoquímica de IgG demuestra inmunorreactividad de anticuerpos. Estos hallazgos en conjunto con la resolución de la enfermedad con la inmunoterapia demuestran que los anticuerpos generan disfunción neuronal reversible, lo cual contradice a la degeneración neuronal irreversible mediada por citotoxicidad dependiente de las células T observadas por ejemplo en los síndromes paraneoplásicos clásicos ^(1,2).

Asociación con teratoma ovárico y otras neoplasias

La primera descripción de la encefalitis anti NMDA-R, realizada por Dalmau et al. en el 2005, se basó en el hallazgo de esta condición en 4 mujeres en edad reproductiva en las cuales además se documentó la presencia de un teratoma ovárico. En los años siguientes, surgieron múltiples reportes de casos que respaldaban la asociación entre los teratomas ováricos y esta entidad, por lo que inicialmente se catalogó como un proceso paraneoplásico ⁽⁷⁾. Más recientemente, un nuevo estudio por Dalmau et al. actualizó la etiología de la encefalitis anti NMDA-R al dividirla en dos categorías: el trastorno neurológico paraneoplásico clásico y la encefalitis autoinmune sin asociación con neoplasias. En dicho estudio, se documentó que solo en un 50% de los casos se presentaba un tumor asociado, siendo el teratoma ovárico el más común ⁽²⁾. Por otra parte, otros estudios han reportado variación en la frecuencia de asociación con procesos tumorales, la cual va desde un 20% hasta un 59% ⁽⁴⁾.

Esta relación con tumores depende de la edad y el sexo, ya que es más frecuente en mujeres en edad reproductiva. El tumor más comúnmente asociado es el teratoma ovárico, al ser identificado en aproximadamente un 78% de los casos ⁽²⁾. La mayoría de éstos se presentan en mujeres mayores de 18 años, y es un hallazgo poco común en menores de 14 años ⁽¹⁾. Además, en este contexto, las mujeres de etnias asiáticas o afroamericanas tienen mayor probabilidad de presentar una neoplasia de ovario de fondo ⁽⁷⁾.

El teratoma ovárico es en la mayoría de los casos benigno y de características quísticas. Una de sus características más importantes es que pueden contener tejido de las 3 capas embrionarias ⁽⁸⁾. En un estudio por Dalmau et al. se demostró que todos los teratomas examinados en el contexto de pacientes con encefalitis anti receptor NMDA presentaban tejido neural, y que el 100% de los especímenes fueron positivos por la presencia de receptores NMDA. Adicionalmente, se documentó que el tipo histológico más común eran los teratomas maduros, pero también se describieron casos de teratomas inmaduros ⁽⁹⁾.

Recientemente, se ha enfatizado la relevancia de este vínculo entre el teratoma ovárico y este síndrome paraneoplásico. Por lo anterior, se recomienda que ante la sospecha de encefalitis anti NMDA-R, se debe descartar un teratoma ovárico. Sin embargo, en algunos casos estos tumores no son detectados por estudios de imagen convencionales, y son hallazgos microscópicos solo después de una ooforectomía o posterior a la autopsia ⁽⁵⁾. Inclusive se han reportado dos casos, en los cuales inicialmente se descartó una neoplasia, con un posterior hallazgo de un teratoma ovárico al año de la presentación clínica inicial. Dicho estudio sugirió la necesidad de seguimiento de los pacientes que inicialmente son incluidos dentro de la categoría de encefalitis autoinmune sin asociación con neoplasias ⁽¹⁰⁾.

Por otra parte, el sexo masculino y la edad pediátrica disminuyen la probabilidad de presentar un proceso tumoral asociado. Estudios recientes indican que solo un 3-15% de los pacientes masculinos asocian una neoplasia. Dentro de éstas, se incluyen los tumores testiculares, el carcinoma de pulmón de células pequeñas, el linfoma de Hodgkin y el schwannoma ⁽⁷⁾.

Con respecto a la población pediátrica, la asociación con tumores es baja, y se ha descrito una incidencia de comorbilidad en menos del 6% de los casos ⁽¹⁰⁾.

Manifestaciones clínicas

En general, la encefalitis anti NMDA-R es una entidad que se caracteriza por un conjunto de síntomas psiquiátricos, trastornos del lenguaje y movimiento, inestabilidad autonómica, hipoventilación central, deterioro cognitivo y convulsiones. Su presentación clínica suele ser subaguda, iniciando con un pródromo sugerente de infección viral y avanzando posteriormente a un síndrome con distintas fases y síntomas progresivos, que asemeja al causado por fármacos antagonistas no competitivos de receptores NMDA ⁽¹⁾.

El cuadro prodrómico puede tener hasta dos semanas de duración, e incluye cefalea, fiebre, náuseas, vómitos, fatiga y síntomas respiratorios. A medida que el padecimiento progresa, los pacientes pueden presentarse con un amplio espectro de síntomas neuropsiquiátricos, de los cuales los síntomas psiquiátricos son los más prominentes y suelen preceder a los hallazgos neurológicos. Por lo tanto, aproximadamente el 77% de los pacientes son inicialmente valorados por psiquiatras y abordados como desórdenes psiquiátricos, sin presentar mejoría de sintomatología con fármacos antipsicóticos ⁽¹¹⁾.

Las manifestaciones psiquiátricas pueden incluir ansiedad, hiperactividad, apatía, cambios de personalidad, insomnio, agitación, hipersexualidad, comportamiento agresivo, aislamiento social, paranoia, alucinaciones visuales o auditivas, ideación suicida, o conductas autolesivas ⁽²⁾. La sintomatología psiquiátrica puede manifestarse aisladamente por días o semanas, pero en general se traslapan con manifestaciones neurológicas, predominantemente trastornos del movimiento. Éstos incluyen disquinesias orofaciales, coreoatetosis de las extremidades, distonía oromandibular o de extremidades, rigidez y opistótonos ⁽¹⁾.

Adicionalmente, pueden asociar convulsiones parciales o generalizadas, las cuales son más comunes en la población pediátrica y suelen ser la presentación inicial en dicha población ⁽²⁾.

En la mayoría de los pacientes, también se van a asociar trastornos cognitivos, de memoria, de lenguaje y autonómicos. Los trastornos cognitivos y de memoria suelen manifestarse tempranamente, pero pueden ser

difíciles de evaluar por episodios de agitación o por falta de colaboración de los pacientes. Las alteraciones de lenguaje pueden incluir ecolalia, palilalia, mutismo, lenguaje incomprensible y producción del lenguaje alterada, de los cuales lo usual es la reducción progresiva del lenguaje verbal hasta el desarrollo de mutismo. Por último, las manifestaciones de disfunción autonómica incluyen hipertermia, sialorrea, fluctuaciones de la presión arterial, taquicardia y en menor medida bradicardia ^(1,2).

En estadios más avanzados de la enfermedad, los pacientes muestran disminución del estado de consciencia hasta progresar a un estado catatónico, con periodos de acinesia alternados con agitación, y respuesta a los estímulos disminuida o paradójica ⁽²⁾. Adicionalmente, los pacientes pueden progresar a un estado de coma, y hasta un 50% de los pacientes pueden requerir soporte ventilatorio asociado a hipoventilación central ⁽¹⁾.

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo suele retrasarse debido a la falta de conocimiento sobre esta enfermedad y porque el diagnóstico diferencial es amplio. Según los síntomas que presente el paciente se puede confundir la enfermedad con trastornos psiquiátricos, como un episodio psicótico en su fase aguda o esquizofrenia en sus primeros episodios. Asimismo, se puede realizar un diagnóstico erróneo con otras causas de encefalitis, principalmente las virales o las causadas por fármacos ⁽¹⁾. Además, en aproximadamente 3% de estos pacientes la encefalitis coexiste con enfermedades desmielinizantes, como la encefalomiелitis aguda diseminada y el espectro de neuromielitis óptica. Esto no solo dificulta el diagnóstico, sino que implica un cambio en el pronóstico y manejo del paciente ⁽¹⁾.

En un intento de estandarizar el diagnóstico, varios investigadores expertos en encefalitis autoinmune propusieron criterios diagnósticos para definir la encefalitis por anticuerpos anti-NMDA-R, basándose en los estudios observacionales que se han realizado ⁽¹²⁾.

Para la detección de anticuerpos en LCR se utiliza la prueba de anticuerpos inmunofluorescentes indirectos basada en células ⁽²⁾. En el 100% de los pacientes con esta enfermedad los anticuerpos están presentes en el LCR, sin embargo, aproximadamente en el 13% de los pacientes la prueba de anticuerpos en suero resulta negativa ⁽²⁾. Por esto se debe tener presente la enfermedad y solicitar la prueba de detección de anticuerpos anti NMDA-R en LCR en caso de sospecha ⁽¹⁾.

- **Tabla I.** Criterios diagnósticos de encefalitis asociada a anticuerpos contra el receptor NMDA. Adaptado de Graus, 2016.

Diagnóstico “probable” si se cumplen 3 de los siguientes criterios:
1. Inicio rápido (menos de 3 meses) de al menos 4 de los siguientes 6 grupos de síntomas:
<ul style="list-style-type: none"> ■ Alteraciones cognitivas o del comportamiento o síntomas psiquiátricos. ■ Trastornos del lenguaje ■ Crisis convulsivas ■ Movimientos anormales, disquinesias, rigidez o distonías. ■ Alteración del estado de conciencia. ■ Disfunción autonómica o hipoventilación central. <p>*Si el paciente presenta teratoma, se considera “probable” el diagnóstico con solo presentar 3 de estos grupos de síntomas.</p>
2. Al menos 1 de los siguientes resultados en exámenes complementarios: -EEG anormal (ondas lentas, actividad desorganizada, patrón de crisis convulsivas). -LCR con pleocitosis o bandas oligoclonales.
3. Que se hayan descartado otros posibles trastornos.
Diagnóstico definitivo:
Si el paciente presenta 1 o más de los 6 grupos de síntomas y además se demuestra la presencia de anticuerpos IgG contra la subunidad GluN1 del receptor NMDA en LCR, habiendo descartado otros trastornos.

Con respecto a los estudios de neuroimagen, la RMN puede ser normal o mostrar un leve realce del contraste en la corteza cerebral, meninges, ganglios basales o tronco cerebral (2). Por consiguiente, una RMN cerebral normal no descarta el diagnóstico. La tomografía resulta normal en la mayoría de los pacientes, por lo que tampoco es de mucha utilidad.

Por su parte, en el electroencefalograma sí es posible observar alteraciones, especialmente una actividad cerebral desorganizada y lenta, con o sin patrón de crisis convulsivas y en una gran cantidad de pacientes se observa un patrón delta en cepillo o “delta-brush” (2,12).

Tratamiento

La señal de internalización del receptor NMDA que inducen los autoanticuerpos es reversible, esto permite que la enfermedad sea tratable (2). Sin embargo, al ser una enfermedad recientemente descubierta, aún no se han realizado estudios suficientes para estandarizar el tratamiento. Los expertos recomiendan una terapia individualizada, tomando en cuenta características como la edad del paciente, la gravedad de la enfermedad al momento del diagnóstico y si el paciente presenta tumor o no (1).

Según los estudios realizados y la experiencia de expertos, se propuso una inmunoterapia de primera línea basada en esteroides intravenosos a dosis altas, Inmunoglobulina G Intravenosa y/o plasmaféresis (1,13). El esquema recomendado es metilprednisolona IV a una dosis de 1g/día por 5 días (en el caso de adultos) asociado a IgG IV 400mg/kg/día por 5 días y considerar necesidad de plasmaféresis. No hay estudios que indiquen que la administración de IgG IV sea más efectiva que la plasmaféresis, sin embargo, se suele preferir la primera debido a su facilidad de administración (1). En los niños los esquemas son similares, sin embargo, las dosis no están bien establecidas, por lo tanto, se suelen utilizar las pautas para otras enfermedades autoinmunes, por ejemplo la del Lupus Eritematoso Sistémico (1).

En el caso de los pacientes que presenten un tumor, es fundamental su extirpación quirúrgica lo antes posible. Si se trata de un teratoma ovárico, a las pacientes mayores de 12 años se les debe dar seguimiento con estudios de pesquisa del tumor cada 6 meses por al menos 4 años, ya que el riesgo de recurrencia del teratoma es considerable (2).

Se considera que la inmunoterapia de primera línea falló cuando no hay mejoría clínica en las 4 semanas siguientes al inicio del tratamiento o a la extirpación del tumor (13). En este caso se

continúa con la segunda línea de tratamiento, la cual consiste en terapia dirigida contra células B con rituximab y ciclofosfamida. También se puede considerar el uso de metotrexate con alemtuzumab, un anticuerpo monoclonal contra CD52 que afecta las células B y T. ⁽²⁾.

Un ejemplo de esquema utilizado es el de rituximab a una dosis de 375 mg/m² por semana por 4 semanas ó 1g 2 veces separadas por 2 semanas. También se utilizó ciclofosfamida a una dosis de 750mg/m² por mes durante 4 – 6 meses. O incluso se puede utilizar una combinación de los 2 esquemas con rituximab y ciclofosfamida ⁽¹⁾. Actualmente se está considerando utilizar rituximab como terapia de primera línea en todos los pacientes, incluso en niños, debido a la disminución en las tasas de recurrencia asociadas a su uso ⁽¹⁾.

Pronóstico

Varios estudios han demostrado que aproximadamente 75-80% de los pacientes se recuperan o mejoran significativamente, mientras que el restante 20% tiene secuelas significativas o muere ⁽²⁾. Los principales factores marcadores de buen pronóstico son el tratamiento de inicio temprano y el no haber sido ingresado a una unidad de cuidados intensivos ^(1, 13).

Usualmente la resolución de los síntomas ocurre de manera inversa al inicio de los mismos. Las funciones autonómicas son las primeras en normalizarse, luego el paciente sale del coma, se recupera la respiración espontánea, las disquinesias ceden y por último el nivel de consciencia vuelve progresivamente a la normalidad. Los síntomas que presentan recuperación más tardía son las funciones ejecutivas y del comportamiento social ⁽¹⁾. La recuperación no es inmediata, en algunos casos toma hasta 18 meses observar una respuesta completa y la mayoría de los pacientes requieren internamientos prolongados ⁽¹³⁾.

De momento no se cuenta con un marcador biológico para monitorear el progreso de la enfermedad. Los títulos de anticuerpos en el LCR son los que correlacionan de mejor manera con los desenlaces clínicos, sin embargo, no se utilizan para tomar decisiones de tratamiento. No se ha determinado que la utilización de

inmunoterapia de manera prolongada después de utilizar tratamientos de segunda línea acelere la recuperación o prevenga la recurrencia. Existe un riesgo de recurrencia estimado en 10-25% varios años después del primer episodio de encefalitis.

Las recurrencias son más comunes en aquellos casos en los que hubo un atraso en el tratamiento del tumor o el inicio de la inmunoterapia en el primer episodio ⁽¹⁾.

Conclusiones

La encefalitis autoinmune en contra del NMDA-R es de reciente reconocimiento y se sabe que es la encefalitis autoinmune más común. Existen más de 1000 casos reportados y se da principalmente en mujeres jóvenes, con una edad media de presentación de 23 años.

Ésta es causada por autoanticuerpos que son producto de la reacción inmune desencadenada por la expresión de antígenos ectópicos de células nerviosas dentro de un teratoma y actúan en contra del NMDA-R, específicamente en contra de la subunidad GluN1. Causando así la internalización del receptor tanto en neuronas inhibitorias como excitatorias lo cual genera disfunción de los neurotransmisores ocasionando una variedad de síntomas, principalmente psiquiátricos.

Es una entidad cada vez más reconocida, por lo que cuando se sospeche un cuadro de encefalitis se debe incluir dentro del diagnóstico diferencial, en especial en mujeres en edad reproductiva. Además, se debe destacar la asociación con el teratoma ovárico, dada la relevancia de la posible necesidad de un manejo multidisciplinario en estos pacientes.

El diagnóstico se confirma demostrando la presencia de los anticuerpos en LCR. El pronóstico del paciente depende de la detección temprana e inicio rápido de la terapia y aunque se requieren más estudios para estandarizar el tratamiento, principalmente en la población pediátrica, se ha observado un resultado favorable en la mayoría de los pacientes tratados oportunamente.

Bibliografía

1. Guasp M Dalmau J. *Encephalitis associated with antibodies against the NMDA receptor*. Med Clin Barc. 2018; 151 (2): 71-79.
2. Tzang R Hsu K Chang Y Liu T. *Immunotherapy for anti-NMDAR encephalitis: A review of paraneoplastic, autoimmune encephalopathy*. Journal of Cancer Research and Practice. 2017; 4(1), 1-4.
3. Esposito S Principi N Calabresi P Rigante D. *An evolving redefinition of autoimmune encephalitis*. Autoimmunity Reviews. 2019;18(2):155-163.
4. Lazar-Molnar E Tebo A. *Autoimmune NMDA receptor encephalitis*. Clinica Chimica Acta. 2015; 438:90-97.
5. Señeris A Toral M Toral J. *Recognizing the link between ovarian teratoma and autoimmune encephalitis: A case report of ovarian teratoma-associated anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis*. Phillippine Journal of Obstetrics, 2016; 40 (3):29-33.
6. Liang Z Yang S Sun X et al. *Teratoma-associated anti-NMDAR encephalitis*. Medicine. 2017; 96(49):e9177.
7. Bush L Silva C Jurcik Y Perez M. *Ovarian Teratoma–Associated Anti–N-Methyl-D-Aspartate Receptor Autoimmune Encephalitis: A Case Report*. Laboratory Medicine. 2013; 44(3), 271-277.
8. Jiménez A Cárdenas O Ruiz J. L. *Encefalitis autoinmunitaria secundaria a teratoma ovárico: un nuevo síndrome neuropsiquiátrico*. Reporte de caso. Ginecología y obstetricia de México. 2017; 85(7), 472-479.
9. Ación P Ación M Ruiz E Martín C. *Ovarian teratoma-associated anti-NMDAR encephalitis: a systematic review of reported cases*. Orphanet journal of rare diseases. 2014; 9(1), 157.
10. Omata T Kodama K Watanabe et al. *Ovarian teratoma development after anti-NMDA receptor encephalitis treatment*. Brain and Development. 2017; 39(5), 448-451.
11. Braverman J Marcus C Garg R. *Anti-NMDA-receptor encephalitis: A neuropsychiatric syndrome associated with ovarian teratoma*. Gynecologic Oncology Reports. 2015;14:1-3.
12. Graus F Titulaer M Balu R Benseler S Bien C Cellucci T et al. *A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis*. The Lancet Neurology. 2016;15(4):391-404.
13. Titulaer M McCracken L Gabilondo I 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: 157-65.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no se dieron situaciones de conflicto de interés en esta revisión.