



Revista Colombiana de Anestesiología Colombian Journal of Anesthesiology

www.revcolanest.com.co



Reporte de caso

Encefalitis límbica con fenotipo de encefalitis por anticuerpos contra receptores NMDA en paciente con diagnóstico de novo de lupus eritematoso sistémico. Reporte de caso



Diego Muñoz^a, Dora L. Hernández^b y Nelson Giraldo^{a,*}

^a Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

^b Neurología adultos, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 15 de mayo de 2015

Aceptado el 12 de octubre de 2016

On-line el 15 de diciembre de 2016

Palabras clave:

Encefalitis

Encefalitis límbica

Lupus eritematoso sistémico

Cuidados críticos

Autoinmunidad

R E S U M E N

La encefalitis límbica asociada con malignidad fue descrita por primera vez en 1968. Posteriormente se han reportado casos en asociación con virus del herpes simple, encefalopatía de Hashimoto, lupus, Sjögren y paraneoplasias.

En el año 2005 fue descrito un síndrome con prominentes síntomas psiquiátricos: pérdida de memoria, disminución del nivel de conciencia e hipoventilación central en 4 mujeres jóvenes con teratoma de ovario y anticuerpos contra un antígeno altamente expresado en el hipocampo.

Poco después se determinó que estas pacientes tenían autoanticuerpos dirigidos contra la subunidad NR1 (GluN1) del receptor NMDA. Este descubrimiento ha sido de gran importancia en la práctica clínica, puesto que identifica un trastorno neurológico devastador, potencialmente fatal y tratable.

En 2007 se reconoció como entidad nosológica y hoy es la causa más común de encefalitis autoinmune después de la encefalomiелitis diseminada subaguda.

Se reporta un caso que agrupa casi la totalidad de los síntomas clínicos descritos en el síndrome que caracteriza la encefalitis por receptores NMDA; se encontró además correlación neurorradiológica por compromiso de estructuras del sistema límbico en la resonancia cerebral.

Se excluye de manera razonable la presencia de neoplasia y neuroinfección y se encuentran criterios clínicos e inmunológicos de lupus eritematoso sistémico que permiten catalogarlo como una encefalitis límbica asociada a LES.

La encefalitis límbica tiene una mortalidad del 25%, y un 75% de pacientes pueden tener secuelas permanentes.

* Autor para correspondencia. Unidad de Cuidados Intensivos Adultos, piso 5, Calle 78B No. 69-240, Medellín, Colombia.

Correo electrónico: ngiraldo@hptu.org.co (N. Giraldo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rca.2016.10.007>

0120-3347/© 2016 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Como hay adecuada respuesta a la terapia inmunosupresora, su temprano y acertado reconocimiento es de suma importancia.

© 2016 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Limbic encephalitis with phenotypic NMDA receptor antibodies in patients with de novo diagnosis of systemic lupus erythematosus. Case report

ABSTRACT

Keywords:

Encephalitis
Limbic encephalitis
Lupus erythematosus, systemic
Critical care
Autoimmunity

Malignancy-associated limbic encephalitis was first described in 1968. Since then, cases have been reported in association with the herpes simplex virus, Hashimoto's encephalopathy, lupus, Sjögren's syndrome and paraneoplasias.

A syndrome with prominent psychiatric symptoms was described in 2005, consisting in memory loss, reduced level of consciousness and central hypoventilation in four young women with ovarian teratoma and antibodies against an antigen highly expressed in the hippocampus.

Shortly afterwards, these patients were found to have autoantibodies against NMDA receptor NR1 (GluN1) subunit. This discovery has been of the greatest importance in clinical practice since it identifies a devastating, life-threatening neurological disorder that is treatable.

In 2007, it was recognized as a nosologic entity and today it is the most common cause of autoimmune encephalitis after disseminated subacute encephalomyelitis.

Case report presentation of a patient exhibiting almost all the clinical symptoms described in the syndrome characterised by NMDA receptor-associated encephalitis. Moreover, a neuroradiological correlation was found, with involvement of limbic structures seen on brain magnetic resonance imaging.

Reasonable exclusion was made of the presence of neoplasia and neuroinfection, and clinical and immunological criteria of systemic lupus erythematosus were found, helping with the categorisation of lupus-associated limbic encephalitis.

Mortality due to limbic encephalitis is 25%, and 75% of patients may have permanent sequelae.

Given adequate response to immunosuppressive therapy, early and correct recognition are critically important.

© 2016 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La encefalitis aguda en una enfermedad neurológica devastadora que se instaura como una encefalitis rápidamente progresiva (usualmente en un periodo menor a 6 semanas) causada por inflamación. La incidencia varía de 5 a 10 casos por 100.000 habitantes al año.

La encefalitis límbica asociada con malignidad fue descrita por primera vez en 1968¹. Posteriormente se han reportado casos en asociación con virus del herpes simple, encefalopatía de Hashimoto, lupus, Sjögren y como parte del espectro de síndromes paraneoplásicos².

El diagnóstico etiológico es fundamental para un adecuado tratamiento. Hay varias clases de neoplasias con producción de anticuerpos contra diferentes antígenos en las sinapsis neuronales³. Además, se deben considerar otras enfermedades autoinmunes que pueden tener actividad contra estructuras terminales neurológicas similares.

Como las pruebas de confirmación son en ocasiones demoradas y pueden ser difíciles de obtener, debe lograrse una aproximación diagnóstica secuencial, con los diagnósticos diferenciales principales descartados y un nivel de evidencia de una encefalitis autoinmune como posible, probable o definitiva, para así dar inicio a un tratamiento de inmunoterapia que pueda revertir la enfermedad y limitar las secuelas⁴.

Informe de caso

Mujer de 27 años de raza negra. Ingeniera de sistemas. Sin antecedentes de importancia.

Consulta en 3 oportunidades al primer nivel de atención por síntomas gripales: rinorrea, malestar general y fiebre subjetiva. En la primera oportunidad indican tratamiento sintomático; en la segunda, como refería además disnea, se le realiza radiografía de tórax, la cual fue normal; la IgM para

Mycoplasma pneumoniae fue positiva y se le formuló claritromicina oral, que recibió durante 3 días.

Puesto que no hubo mejoría, nuevamente consulta a urgencias, donde se le realizan estudios que evidencian disfunción renal por creatinina (1,56 mg/dl) y elevación de transaminasas 2 veces por encima del valor normal.

En ese momento es remitida al hospital Pablo Tobón Uribe y aceptada con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad por *Mycoplasma*, que no había mejorado con el tratamiento ambulatorio.

Al ingreso al hospital la paciente presenta un cuadro clínico de 11 días de evolución. Llega consciente, deambulando por sus propios medios y con lenguaje coherente.

Signos vitales: presión arterial 110/60 mmHg; PAM 76; FC 80; FR 18; temperatura 36.8 °C, SAO₂ 98%. Sin dolor. En buenas condiciones generales, sin síndrome de dificultad respiratoria. Pulmones con adecuada ventilación y sin ruidos agregados.

Reporte de paraclínicos

Radiografía de tórax: reforzamiento parahiliar bilateral e infiltrados intersticiales peribronquiales.

Gases arteriales: sin alteración ácido-base, solo leve hipocapnia.

Perfil hepático: bilirrubina total 1,1, bilirrubina directa 0,8, AST 170, ALT 122.

GGT 315, albúmina 3.

Creatinina 1,6, TSH 1,2, Na 135, Cl 108, K 4,2, fósforo 2,4.

HB 11, Hto 36, VCM 87, blancos 8.100, PMN 52%, linfocitos 12%. PLT 225.000, sedimentación 82 mm/h, PCR 1,28.

LDH 566; ferritina 859.

Citoquímico de orina: proteínas 100 mg, leucocitos 6-10, eritrocitos 0-5, bacterias escasas.

IgM *Mycoplasma* negativa (prueba positiva del 28/6/13 extrahospitalaria).

Ácido fólico 11,6; vitamina B₁₂ 1,051 pg/ml.

Prueba de VIH negativa; VDRL no reactiva; anticuerpos para virus de la hepatitis B y C negativos; CMV IgM negativo.

Prueba inmunológica de embarazo negativa.

Eco renal con cambios inflamatorios tipo pielonefritis.

Hemocultivos y urocultivo negativos.

Se interpreta el cuadro clínico como una infección respiratoria alta, pero además presentaba falla renal aguda y signos ecográficos de pielonefritis. Se toman cultivos y se continúa la claritromicina intravenosa y se inicia piperacilina-tazobactam.

Al segundo día del ingreso la paciente convulsiona (crisis de inicio focal con movimientos palpebrales, desviación ocular a la derecha y generalización secundaria). Dado que no recobra estado de conciencia, se traslada a la UCI. Allí persiste con hipoxemia que no mejora con oxígeno por máscara de no reinhalación, requiriendo soporte ventilatorio.

En el momento de la convulsión la glucometría fue de 208 mg/dl. Se realiza tomografía de cráneo simple, la cual fue normal. También se hace punción lumbar, con estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) normal (sin evidencia de bacterias en el Gram, glucosa 73 mg/dl; leucocitos 1/mm³; proteínas 25 mg/dl, VDRL no reactivo).

En ese momento se inician anticonvulsivantes y se solicita perfil inmunológico completo, dado que lo más llamativo del cuadro era el compromiso neurológico, renal y la presencia de Coombs positivo.

La paciente permanece sin sedación para vigilancia neurológica. Se realiza prueba de ventilación espontánea y se extuba a las 24 h del ingreso a la UCI.

A las 72 h fue necesario re-intubar porque la paciente presentó aumento del trabajo ventilatorio, estado encefalopático y persistencia de fiebre.

Se consideró que el cuadro clínico había comenzado como una infección respiratoria superior, y se decide continuar el tratamiento para posible neumonía atípica con claritromicina. Se toma muestra para virus H1N1 y panel viral. Se agrega al manejo oseltamivir oral. El panel viral y la PCR para H1:N1 posteriormente son reportados negativos.

Se realizaron 3 baciloscopias, las cuales fueron negativas, y la prueba de tuberculina también fue negativa.

Hemocultivos, cultivo aspirado traqueal y urocultivo: negativos.

Ecocardiografía: función sistólica conservada FE 60%, diastólica normal; sin Hipertensión pulmonar o valvulopatía.

Perfil reumatoide básico.

Pruebas serológicas: ANAS patrón moteado 1:5120.

ENAS: anti-RO 119, anti-La 138, factor reumatoide positivo 60.

Hematológico Coombs positivo y linfopenia. Complemento C3: 84; complemento C4: 48.

Anticuerpos negativos para mieloperoxidasa, PR3, RNP, anti-músculo liso, anticromatina, B2-glucoproteína-1, anti-coagulante lúpico, anticardiolipinas IgG e IgM.

Fibrobroncoscopia y lavado broncoalveolar con PCR para *M. tuberculosis* y cultivos para bacterias negativos.

Depuración de creatinina en orina/24 h: 187 ml/min; proteinuria en orina de 24 h: 0,88 g.

Se conceptuó en ese momento que la paciente cursaba con un cuadro multisistémico consistente en deterioro neurológico por estado encefalopático y convulsión no atribuibles a neuroinfección. Además, compromiso pulmonar no infeccioso tipo neumonitis (fig. 1); compromiso renal con sedimento activo y proteinuria. Con disociación PCR y sedimentación y estudio inmunológico positivo, características que en conjunto apuntan al diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES) con compromiso del sistema nervioso central (fig. 2).

Se inicia terapia inmunosupresora con metilprednisolona 500 mg cada 24 h por 3 días, seguido de prednisolona oral 1 mg/kg/día y adicionalmente ciclofosfamida 750 mg dosis única.

La evolución neurológica fue tórpida, a pesar de haber pasado una semana. La paciente lograba alertarse pero presentaba continuas discinesias en cara (párpados y boca), periodos de gran agitación, mirada perpleja, aumento del tono en extremidades con hiperreflexia generalizada, clonus aquiliano, sobresaltos enérgicos de las extremidades en respuesta al estímulo táctil y posturas de opistótono. Estaba requiriendo dosis altas de sedantes: midazolam, fentanilo y dexmedetomidina.

En su evolución se hicieron dos electroencefalogramas; el primero de ellos mostró actividad lenta de bajo voltaje



Figura 1 – TAC de tórax simple: zonas de consolidación en lóbulos inferiores, superiores y lóbulo medio, con patrón de vidrio deslustrado. No adenopatías, no cardiomegalia ni derrame pleural o pericárdico.

Fuente: autores.

compatible con proceso encefalopático, y el segundo —con intervalo de una semana— mostraba actividad continua frontal bilateral de puntas agudas de mediano voltaje.

En la segunda semana, después del pulso de metilprednisolona y ciclofosfamida, la paciente presenta un nuevo deterioro pulmonar, infiltrados alveolares en 4 cuadrantes, sangre evidente por el tubo endotraqueal y caída de más de 2 g en la hemoglobina.

Se repiten hemocultivos, LBA por fibrobroncoscopia y urocultivo, los cuales fueron negativos.

Se administra bolo de rituximab por sospecha de hemorragia alveolar.

Mejóro el compromiso pulmonar pero persistían los movimientos anormales, por lo cual se repite la punción lumbar y el estudio del LCR, y se realiza nuevamente resonancia cerebral (fig. 3). El LCR nuevamente fue normal.

Las discinesias periorales eran muy intensas y en ocasiones se acompañaban de mordida del tubo orotraqueal, lo cual impedía la ventilación y ponía en riesgo la vida. Se requirió entonces inicio de tiopental y se realizó traqueostomía percutánea.

En su evolución se había planteado la posibilidad de LES por ANA positivos, anti-Ro, proteinuria subnefrótica, linfopenia y sospecha de hemorragia alveolar. Sin embargo, los hemosiderófagos fueron negativos, el complemento estaba en rango normal, el anti-DNA era negativo, al igual que el anticoagulante lúpico. Se contempla la posibilidad entonces de síndrome de Sjögren con afección del sistema nervioso central, considerando el patrón de los ANA, la positividad para anti-Ro y anti-La en títulos altos y el factor reumatoide positivo. Sin embargo, la biopsia de glándulas exocrinas fue negativa.

Resonancias cerebrales: primer panel del estudio realizado a los 5 días del ingreso (fig. 2); segundo panel del estudio realizado una semana después del primero (fig. 3); tercer panel: resonancia de control realizada a los 3 meses (fig. 4).

En el primer y segundo panel se observa alteración de la señal bilateral y simétrica de los uncus, formaciones hipocámpales, núcleos amigdalinos, núcleos estriados y cápsulas externas (hipertensas en T2 y FLAIR); además se observa restricción a la difusión de predominio en uncus y cabeza de los hipocámpos (cambios compatibles con encefalitis límbica). En

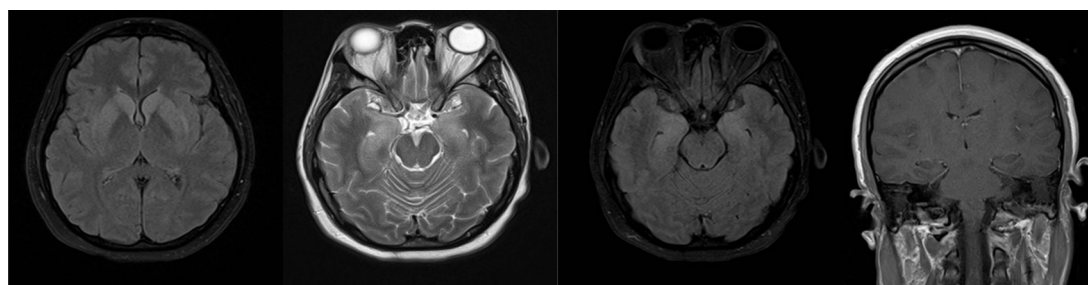


Figura 2 – RMN de cráneo. Escaso realce límbico.

Fuente: autores.

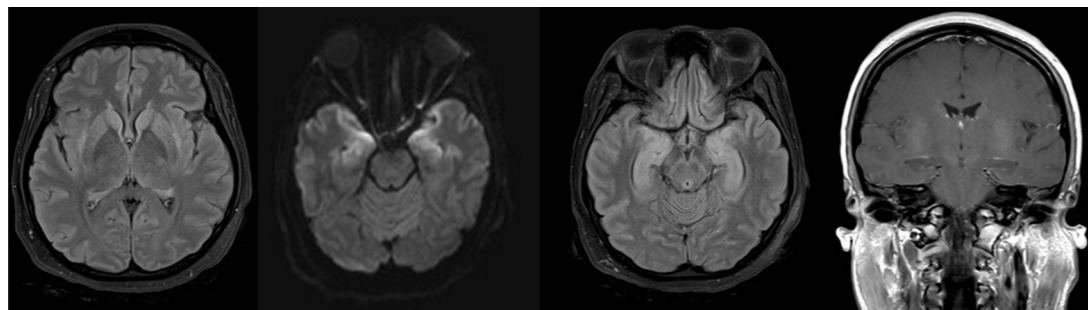


Figura 3 – RMN de cráneo. Realce límbico más notorio.

Fuente: autores.

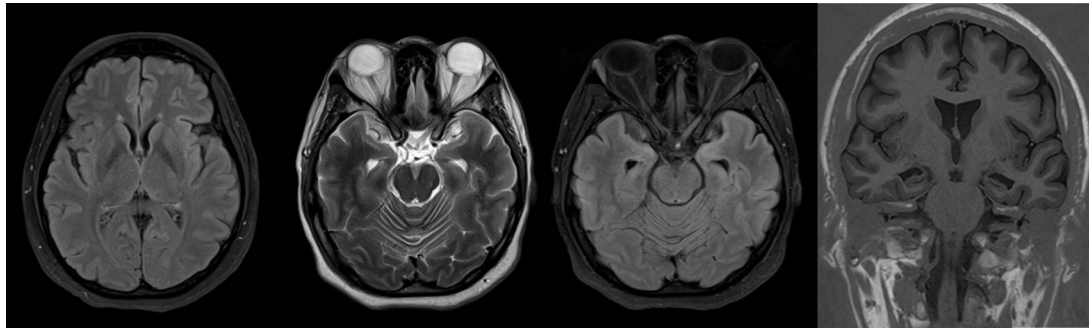


Figura 4 – RMN de cráneo. Mejoría del realce límbico.

Fuente: autores.

el último panel (estudio realizado a los 3 meses) se observa atrofia de ambos hipocampos.

Por el patrón imagenológico en la RMN cerebral y la diversidad de síntomas neuropsiquiátricos, se concluye que el compromiso neurológico corresponde al espectro descrito en la encefalitis límbica por anticuerpos contra los receptores NMDA. Se solicitan los anticuerpos IgG contra estos receptores en LCR y sangre, pero solo fue posible tomar las muestras en la sexta semana de tratamiento inmunosupresor por dificultades en la autorización del estudio por parte de la aseguradora.

En la cuarta semana de estancia en la UCI la paciente logra alertamiento; paulatinamente entra en contacto con el entorno, empieza a obedecer órdenes simples, se libera de la ventilación mecánica, se logra retiro de la cánula de traqueostomía y es trasladada a hospitalización, donde continuó su recuperación.

Al mes de la primera dosis de rituximab se administra la segunda y es dada de alta.

El estado neurológico de la paciente al egreso era muy diferente al de la estancia en UCI: logró adecuados niveles de alertamiento diurno, recuperó el lenguaje funcional aunque permanecía con tendencia a la apatía, desaparecieron los periodos de agitación, no volvió a presentar convulsiones ni movimientos anormales.

Logró marcha funcional y adecuado control de esfínteres.

Llamaba la atención la persistencia de hiperreflexia y de hiperalgesia en todo el cuerpo, incluso con una sensación casi de alodinia, que persiste hasta el sexto mes posterior al egreso, limitando el uso de vestimenta gruesa.

Al tercer mes del egreso se realiza resonancia de control, la cual demuestra importante atrofia de ambos hipocampos y resolución del edema que se había encontrado en la fase aguda.

La resonancia pélvica descarta presencia de teratoma ovárico.

La paciente empieza trámite de pensión por compromiso mnésico que le impide desempeñar su trabajo usual y que persiste aun 6 meses después del egreso hospitalario.

Al año de evolución la paciente ha completado dos procesos de rehabilitación neuropsicológica por compromiso de las funciones mentales superiores en varios dominios. Desaparecieron los movimientos anormales, las convulsiones y la apatía, logra tener lenguaje funcional, lentamente se reincorpora a actividades deportivas, labores del hogar y a la lectura,

se encuentra pensionada por el déficit cognitivo. Recibe como tratamiento de mantenimiento: micofenolato, losartán, metoprolol y levetiracetam.

Discusión

La mayoría de los pacientes con encefalitis por anticuerpos contra los receptores NMDA tienen un síndrome gripal prodrómico, el cual es seguido por síntomas psiquiátricos agudos y severos que incluyen cambios de personalidad, paranoia y estados delirantes. Estados de agitación y confusión alternan con periodos de distonía y posturas catatónicas. Estos síntomas son a menudo erróneamente atribuidos a esquizofrenia aguda, síndrome neuroléptico maligno o catatonia letal y los pacientes son inicialmente referidos a psiquiatría.

Generalmente hay amnesia anterógrada grave, pero puede ser enmascarada por las manifestaciones psiquiátricas. Otras manifestaciones clínicas pueden incluir crisis epilépticas focales o generalizadas, coreoatetosis, mioclonus, discinesias, alteración del nivel de conciencia, hipoventilación central y signos de inestabilidad autonómica⁵.

La paciente que reportamos presentó síntomas prodrómicos que fueron interpretados como una infección del tracto respiratorio superior por *Mycoplasma*, con posterior compromiso neuropsiquiátrico, convulsión, alteración del estado de conciencia, severo trastorno del movimiento e hipoventilación de origen central que requirió ventilación mecánica. Las características de los 8 grupos de síntomas descritos en el estudio observacional de 577 pacientes de Reyes-Botero et al.² fueron evidenciadas en el caso que describimos y permitieron sospechar disfunción central por anticuerpos contra receptores NMDA.

El término encefalitis contra el receptor NMDA se refiere a un trastorno autoinmune asociado con anticuerpos IgG contra la subunidad NR1 del receptor NMDA.

Los anticuerpos contra la subunidad NR2A y NR2B han sido reportados en muchos trastornos sin especificidad del síndrome. Los anticuerpos NR1 IgM o IgA parecen ser no específicos del síndrome, dado que pueden estar presentes en pacientes con déficit cognitivo leve y esquizofrenia, entre otros^{6,7}.

La patogénesis de la encefalitis límbica asociada al lupus no está completamente comprendida. Algunos reportes han

demostrado que un grupo de anticuerpos en el lupus pueden tener reacción cruzada con las subunidades NR2A y NR2B del receptor NMDA. Este receptor es expresado en neuronas de todo el cerebro, pero con mayor densidad en áreas del hipocampo, la amígdala y el hipotálamo^{6,7}.

Por el género, la edad de la paciente y el espectro clínico descrito se pensó inicialmente que estábamos frente a un caso de encefalitis paraneoplásica por anticuerpos contra receptores NMDA asociado a un teratoma de ovario.

Sin embargo, rápidamente empezaron a aparecer marcadores serológicos que orientaron la etiología hacia una entidad reumatológica: los títulos altos de ANAS, anti-Ro y anti-La y el factor reumatoide positivo orientaron el diagnóstico a un compromiso neurológico en el contexto de un síndrome de Sjögren, pero dicha entidad fue descartada puesto que la biopsia de glándulas exocrinas fue negativa⁸⁻¹⁰.

Dichos marcadores serológicos, la disociación entre los valores de PCR y sedimentación, el compromiso renal con sedimento activo y proteinuria con compromiso clínico neurológico y pulmonar se consideraron evidencia suficiente de afectación multisistémica y especialmente del sistema nervioso central por LES^{6,11-19}.

Aunque encontramos casos reportados de encefalitis límbica asociada a lupus, no obtuvimos reportes de pacientes con lupus neuropsiquiátrico manifestado fenotípicamente con el espectro de encefalitis por anticuerpos contra receptores NMDA como en nuestro caso.

Los anticuerpos contra los receptores NMDA en el caso que presentamos fueron negativos probablemente por dos razones: la primera porque la muestra fue tomada en la fase de convalecencia, cuando la paciente ya había recibido inmunoterapia, y la segunda y más importante, porque el antígeno contra el cual se dirige el anticuerpo contra el receptor NMDA es diferente: mientras que en el lupus los anticuerpos van dirigidos contra la subunidad NR2A y NR2B, en la encefalitis anti-NMDA no asociada a lupus (que generalmente es paraneoplásica) los anticuerpos están dirigidos contra la subunidad NR1 y los dos anticuerpos no tienen reacción cruzada^{6,7,20-23}.

Conclusiones

Se presenta un caso clínico complejo de encefalitis límbica asociado a LES de novo. Se plantea su reto diagnóstico y la importancia de la sospecha clínica, la aproximación diagnóstica y el manejo agresivo escalonado inmunosupresor para evitar secuelas neurológicas.

Responsabilidades éticas

Aprobación por el comité de ética institucional como riesgo menor.

La paciente y su madre dieron el consentimiento verbal para la publicación del caso clínico con fines educativos.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Corsellis JA, Goldberg GJ, Norton AR. Limbic encephalitis and its association with carcinoma. *Brain*. 1968;91:481-96.
2. Reyes-Botero G, Uribe CS, Hernández-Ortiz OE, Ciro J, Guerra A, Dalmau-Obrador J. Encefalitis paraneoplásica por anticuerpos contra el receptor de NMDA. Remisión completa después de la resección de un teratoma ovárico. *Rev Neurol*. 2011;52:536-40.
3. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: Neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain*. 2000;123:1481-94.
4. 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;15:391-440.
5. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: An observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12:157-65.
6. DeGiorgio LA, Konstantinov KN, Lee SC, Hardin JA, Volpe BT, Diamond B. A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nat Med*. 2001;7:1189-93.
7. Aranow C, Diamond B, Mackay M. Glutamate receptor biology and its clinical significance in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010;36:187-201.
8. Vitali C, Bombardieri S. Classification criteria for Sjögren's syndrome: A revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:554-9.
9. Santosa A, Lim AYN, Vasoo S, Lau TC, Teng GG. Neurosjögren: Early therapy is associated with successful outcomes. *J Clin Rheumatol*. 2012;18:389-92.
10. Pelizza L, Bonacini F, Ferrari A. Psychiatric disorder as clinical presentation of primary Sjögren's syndrome: Two case reports. *Ann Gen Psychiatry*. 2010;9:12.
11. Kano O, Arasaki K, Ikeda K, Aoyagi J, Shiraishi H, Motomura M, et al. Limbic encephalitis associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2009;18:1316-9.
12. Barr WG, Robinson JA. Rheumatology in the ICU. En: Hall JB, Schmidt GA, Wood LD, editores. *Principles of Critical Care*. 3th edition. McGraw Hill; 2005. p. 1573-91.
13. Cha JJ, Furie K, Kay J, Walensky RP, Mullins ME, Hedley-Whyte ET. Case 39-2006—A 24-Year-Old Woman with Systemic Lupus Erythematosus, Seizures, and Right Arm Weakness. *N Engl J Med*. 2006;355:2678-89.
14. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999;42:599-608.
15. Greenwood DLV, Gitlits VM, Alderuccio F, SENTRY JW, Toh B-H. Autoantibodies in neuropsychiatric lupus. *Autoimmunity*. 2002;35:79-86.
16. Hanly J. ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus: Limitations and revisions to neuropsychiatric variables. *Lupus*. 2004;13:861-4.
17. Liang MH, Fortin P, Schneider M, Abrahamowicz M, Alarcón GS, Bombardieri S, et al., American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria. The American College of Rheumatology

- response criteria for systemic lupus erythematosus clinical trials: Measures of overall disease activity. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3418-26.
18. Luyendijk J, Steens SC, Ouwendijk WJN, Steup-Beekman GM, Bollen ELEM, van der Grond J, et al. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: Lessons learned from magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2011;63:722-32.
 19. Steup-Beekman GM, Zirkzee EJM, Cohen D, Gahrman BM, Emmer BJ, Steens SC, et al. Neuropsychiatric manifestations in patients with systemic lupus erythematosus: Epidemiology and radiology pointing to an immune-mediated cause. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 2:ii76-9.
 20. Highlights T, Background C, Tests R. Anti-NMDA Receptor (NR1) IgG antibodies for diagnosis of limbic encephalitis. National Reference Laboratory; 2010.
 21. 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.
 22. Laboratories A. N-methyl-D-aspartate (NMDA) type glutamate receptor autoantibody disorders — anti-NMDA-receptor encephalitis. *The Physician's Guide to Laboratory Selection and Interpretation.* 2013:1-6.
 23. Ahmad SAB, Archer HA, Rice CM, Gerhand S, Bradley M. Seronegative limbic encephalitis: Case report, literature review and proposed treatment algorithm. *Pract Neurol.* 2011;11:355-61.