



Revisiones y Actualizaciones

Encefalitis autoinmune: Una entidad potencialmente tratable

María Calderón Romero (1), Marcos Madruga Garrido (1).

(1) Hospital Universitario Virgen del Rocío. Av. Manuel Siurot, s/n, 41013 Sevilla.

Dir. Corresp.: María Calderón Romero. E-Mail: calderonromero@hotmail.com

Recibido 4-12-2016 Aceptado: 5-1-2017

Vox Paediatrica 2017; XXIV (II): páginas....

Resumen: Antecedentes: Las encefalitis autoinmunes son un grupo heterogéneo de enfermedades, cuyo fenotipo clínico y asociación a antígenos neuronales ha sido descrito en los últimos años, siendo la más conocida por su frecuencia la encefalitis anti-NMDAr.

Objetivo: Describir las características clínicas de una cohorte de pacientes pediátricos con encefalitis autoinmune.

Método: Estudio retrospectivo de la historia clínica de pacientes con diagnóstico de encefalitis autoinmune, entre los años 2007 y 2015 atendiendo a la forma de presentación, manifestaciones clínicas, diagnóstico inmunológico, tratamiento recibido y evolución.

Resultados: Se estudiaron 10 casos con diagnóstico de encefalitis autoinmune, llegando al diagnóstico definitivo mediante la detección del anticuerpo causante en la mitad de ellos. La forma más frecuente fue la encefalitis anti-NMDAr en 6/10 pacientes, seguida de la encefalitis límbica en 2/10. En 8/9 se inició el tratamiento previo al resultado del estudio inmunológico. La evolución fue favorable en 7/10 pacientes, presentando un peor pronóstico los casos asociados a infección herpética o tumor.

Conclusiones: El reconocimiento precoz de este tipo de encefalitis es de gran importancia, ya que la instauración de un tratamiento precoz puede condicionar el pronóstico.

Palabras clave: Encefalitis autoinmune, encefalitis anti-NMDAr, encefalitis límbica, anticuerpos neuronales.

Autoimmune encephalitis: a potentially treatable entity

Abstract: Background: Autoimmune encephalitis is a heterogeneous group of diseases, whose clinical phenotype and association with neuronal antigens has been described in recent years. The most well-known, for its frequency, is anti-NMDA encephalitis.

Objectives: To describe the clinical characteristics of a cohort of pediatric patients with autoimmune encephalitis.

Methods: Retrospective study of patients with autoimmune encephalitis between 2007 and 2015, considering the form of presentation, clinical manifestations, immunological diagnosis, treatment received and evolution.

Results: In this research, 10 cases with a diagnosis of autoimmune encephalitis were studied. However, the definitive diagnosis, including the causative antibody, was only achieved for the half of them. The most frequent form was anti-NMDA encephalitis in 6/10 patients, followed by limbic encephalitis in 2/20. In 8/9 treatment was started prior to the result of the immunological study. The evolution was favorable in 7/10 patients, presenting a worse prognosis the cases associated

with herpetic infection or tumor.

Conclusions: The early recognition of this type of encephalitis is of great importance, since the establishment of an early treatment can condition the prognosis.

Key words: Autoimmune encephalitis, anti-NMDAR encephalitis, limbic encephalitis, neuronal antibodies.

Introducción

La encefalitis es un proceso inflamatorio del sistema nervioso central que origina una alteración de las funciones cerebrales, donde la alteración del nivel de conciencia es el síntoma principal, pudiendo asociar cambios comportamentales, focalidad neurológica o crisis epilépticas.

Debido a que la etiología más comúnmente reconocida es la infecciosa, muchas guías han asumido sistemáticamente un origen infeccioso aunque este no fuera identificado. Sin embargo, en los últimos 10 años se ha comprobado un aumento de casos no infecciosos, la mayoría de los cuales de etiología autoinmune. La importancia del diagnóstico precoz en este tipo de encefalitis autoinmunes (EA) viene dado por el hecho de ser una entidad potencialmente tratable⁽¹⁻⁶⁾.

Hasta hace poco tiempo existían criterios diagnósticos para la EA basados en el análisis de anticuerpos y de la respuesta a la inmunoterapia. Sin embargo, el estudio inmunológico no siempre está disponible, la ausencia de detección de autoanticuerpos no excluye el mecanismo autoinmune, y la respuesta al tratamiento es una información que no está disponible en el momento de aparición de los síntomas. Esto ha propiciado la aparición de criterios más laxos en los que prevalece la anamnesis, exploración neurológica y pruebas diagnósticas convencionales, lo que permite realizar un diagnóstico presuntivo e iniciar tratamiento a la espera del resultado de autoanticuerpos⁽⁷⁾.

Estos anticuerpos ayudan en el diagnóstico y pronóstico de los síndromes clínicos, así como, en la identificación del tumor asociado. Se clasifican en dos grupos según se dirijan contra antígenos intracelulares o contra antígenos de superficie neuronal⁽⁸⁻¹¹⁾:

1. **Contra antígenos intracelulares:** Considerados no patogénicos, estando la encefalitis mediada por mecanismo de inmunidad celular. En este grupo se incluyen los anticuerpos onconeurales, asociados con frecuencia a síndromes paraneoplásicos, y el anticuerpo anti-des-carboxilasa del ácido glutámico (GAD), asociado a encefalitis límbica. Se encuentran presentes en el suero y el LCR, y son fácilmente detectables.

Son de peor pronóstico debido a la pobre respuesta a inmunoterapia y la mayor asociación a tumores.

2. **Contra antígenos de superficie neuronal y proteínas sinápticas:** patogénicos y asociados directamente al mecanismo de inmunidad humoral que desencadena la encefalitis. Los más frecuentes son los anticuerpos an-

ti-receptor NMDA, seguidos de los anticuerpos contra la proteína LGI1 asociada al canal de potasio. Su relevancia clínica está principalmente asociada a su detección en LCR más que el hallazgo en suero. Por lo general asocian un pronóstico más favorable debido a su menor asociación con tumores y a la mayor respuesta a inmunoterapia.

Recientemente, algunos autores clasifican las EA según el grado de certeza diagnóstica, estableciendo diferentes niveles; EA posible en la cual no es necesaria la presencia de autoanticuerpos, y EA definida para la que a menudo se requiere de autoanticuerpos^(7,12-13).

1. Encefalitis autoinmune posible

El diagnóstico se establece cuando se cumplen 3 de los siguientes criterios:

1. Inicio subagudo (menos de 3 meses) de déficit de la memoria de trabajo, alteración del nivel de conciencia o síntomas psiquiátricos.

2. Al menos 1 de las siguientes:

- Signos focales nuevos del SNC.
- Convulsiones no explicadas por un trastorno convulsivo conocido previo.
- Pleocitosis.
- Características de las RM sugestivas de encefalitis. Señal hiperintensa restringida a uno o ambos lóbulos temporales mediales, o en áreas multifocales.

3. Exclusión razonable de causas alternativas

El diagnóstico diferencial incluye el origen infeccioso, metabólico, tóxico y tumoral. El más importantes antes de iniciar la inmunoterapia, es la encefalitis por el virus del herpes simple y otras infecciones del SNC. La PCR del virus del herpes simple puede ser negativa si se hace precozmente dentro de las primeras 24-48h, por lo que si la sospecha clínica es elevada deberá repetirse⁽¹⁴⁾.

2. Encefalitis autoinmune definida

Sólo en aproximadamente la mitad de casos de EA posible se identifica finalmente un anticuerpo responsable, siendo entonces catalogada de EA definida. En ellos, la asociación fenotipo-anticuerpo es cada día más reconocible, aunque la clínica es con frecuencia solapable en pediatría. El cuadro más frecuente y mejor definido es la encefalitis por anticuerpos anti-NMDAR seguida de la encefalitis límbica, otras formas menos frecuentes son la encefalitis de Hashimoto, encefalitis

de Rasmussen y FIRES (febrile infection-related epilepsy syndrome) entre otras⁽³⁾.

2.1 Encefalitis anti-NMDAr

Se trata de la forma principal de encefalitis inmuno-mediada, representando en algunos estudios el 4% del total de encefalitis, superando en frecuencia a la encefalitis por VHS. El 40% de los pacientes son menores de 18 años, con una forma de presentación más atípica en aquellos de menor edad.

El cuadro neuropsiquiátrico es predecible con una evolución multifásica: el 70% de pacientes presenta una fase prodrómica días antes con clínica similar a una infección vírica, en el debut de la encefalitis predomina la afectación psiquiátrica apareciendo posteriormente el deterioro del nivel de conciencia y la fase hiperkinética con insomnio, crisis convulsivas y movimientos anormales. En pacientes pediátricos la primera fase psiquiátrica puede pasar inadvertida, siendo con frecuencia la forma de debut las crisis epilépticas y el trastorno del movimiento (discinesias orofaciales, coreoatetosis y distonía), además de asociar con frecuencia mutismo y trastorno del sueño llamativo. El cuadro clínico en adultos suele asociar clínica autonómicos incluso de riesgo vital, siendo esta infrecuente y leve en población infantil⁽¹⁵⁻¹⁹⁾.

Inicialmente fue descrito como un cuadro paraneoplásico en mujeres con teratoma ovárico, siendo la asociación a tumores infrecuente en niños. Por este motivo se recomienda el despistaje tumoral, principalmente de teratoma ovárico, tumor germinal y neuroblastoma.

En estudios recientes se han encontrado anticuerpos anti-NMDAr en pacientes con infección herpética, discutiéndose su papel en la coreoatetosis postherpética, lo que podría explicar que algunos pacientes mejoren con el tratamiento corticoideo⁽²⁰⁻²¹⁾.

El tratamiento precoz con inmunoterapia condicionará el pronóstico y recuperación, que por lo general suele ocurrir en orden inverso a la aparición de síntomas y de forma lenta. Según algunas series, hasta el 75% de pacientes tendría una recuperación sustancial con mínimas secuelas⁽²²⁻²⁴⁾.

2.2 Encefalitis límbica

Se trata de una de las formas de EA mejor caracterizada clínica y radiológicamente, basado en la inflamación del sistema límbico (lóbulo temporal medial, amígdala e hipocampo) que condiciona una alteración del comportamiento, trastorno de memoria y crisis epilépticas. Presenta en la resonancia magnética una hiperseñal, en las secuencias FLAIR y T2, en la cara medial de los lóbulos temporales.

El principal anticuerpo relacionado es el dirigido contra la proteína de superficie LGI1 asociada al canal de potasio, con una respuesta favorable a la inmunoterapia. Menos frecuente es su presentación como síndrome paraneoplásico asociado a anticuerpos onconeuronales contra antígenos citoplasmáticos y peor respuesta al tratamiento^(3,25-26).

Independientemente del cuadro clínico específico al que pertenezcan, estos pacientes con sospecha de EA se beneficiarán de un tratamiento inmunoterápico precoz e intensivo, mejorando de esta forma el pronóstico.

Pacientes y método

Como ya hemos comentado, la EA es una patología en auge en la última década, concretamente desde el año 2007, momento en que se identifica el principal anticuerpo responsable, el anticuerpo anti-NMDAr. El objetivo del trabajo fue el análisis de pacientes con diagnóstico de EA seguidos en nuestro centro desde el año 2007.

Sobre los 10 pacientes recogidos se realizó un estudio observacional y retrospectivo, atendiendo a su forma de presentación, manifestaciones clínicas, diagnóstico inmunológico, tratamiento recibido y evolución.

Resultados

Se estudiaron en total 10 pacientes, en los que no se evidenció diferencia en cuanto al sexo, encontrando 5 varones y 5 mujeres. La edad de presentación osciló entre los 6 meses y los 12 años, asociándose la edad menor al año con la forma de encefalitis anti-NMDA postinfecciosa y aquellos pacientes de mayor edad con la forma de encefalitis límbica. Tabla I

En cuanto a la clínica, los pacientes con encefalitis anti-NMDAr presentaron como forma de debut: movimientos anormales (3/6), mutismo (1/6), crisis epiléptica (1/6) y síndrome regresivo (3/6), asociándose este último a lactantes con formas postinfecciosa. Entre las

Edad	(n)	Forma de EA
Lactante (<12 meses)	3	Anti-NMDAr postinfecciosa (3)
Preescolar (1-5 años)	3	Anti-NMDAr (2) EA posible (1)
Escolar (6-10 años)	2	Anti-NMDAr (1) EA posible (1)
Preadolescente (11-14 años)	2	Encefalitis límbica (2)

Tabla I. Distribución según edad
n): número de pacientes; NMDAr: receptor N-metil-D-aspartato; EA: Encefalitis autoinmune

manifestaciones clínicas más frecuentes encontramos la agitación, alteración del ritmo vigilia-sueño, movimientos anormales y crisis epilépticas. Tabla II

Aquellos con encefalitis límbica tuvieron una forma de comienzo con crisis parciales y cambios comportamentales (2/2). La evolución posterior, en el caso del asociado a anticuerpo anti-GAD, fue hacia crisis par-

Manifestaciones clínicas encefalitis anti-NMDAr (n=6)	
Pródromos	4/6 66%
Psiquiátricas/comportamiento	6/6 100%
Irritabilidad	6
Somnolencia	6
Agitación	6
Desinhibición	2
Alucinaciones visuales	1
Tr. Lenguaje	5/6 83%
Pérdida balbuceo	2
Bradilalia	3
Dislalia	2
Palilalia/Ecolalia	1
Mutismo	2
Tr. Sueño	6/6 100%
Alteración ritmo vigilia-sueño	5
Insomnio	6
Tr. Movimiento	6/6 100%
Coreoatetosis	5
Distonía	3
Discinesia orofacial	4
Crisis epilépticas	5/6 83%
Espasmos infantiles	2
Crisis parciales	4
Crisis generalizadas	0
Status epiléptico	1
Alt. Autonómicas	1/6 16%
Retención urinaria	1

Tabla II. Manifestaciones clínicas encefalitis anti-NMDAr NMDAr: receptor N-metil-D-aspartato; N: tamaño muestral; Tr: Trastorno; Alt: Alteración

ciales de difícil control. El caso sin confirmación inmunológica, únicamente asoció alteraciones en la memoria a corto plazo.

Los casos de EA posible tuvieron una clínica más inespecífica, debutando como cuadro encefalopático (1/10) y clínica cerebelosa (1/10), asociando en menor medida movimientos involuntarios, alteración del lenguaje y cambios de comportamiento.

Las pruebas complementarias resultaron por lo general inespecíficas. La neuroimagen sólo mostró afectación en 4/10; tres de ellos en forma de infarto temporal (NMDA postinfecciosa), y uno como señal hipocampal hiperintensa (encefalitis límbica). El EEG mostró alteración en 9/10, 5 de ellos con afectación focal; y el LCR pleocitosis en 2/10.

El estudio de autoinmunidad se realizó en todos los pacientes salvo en 2, al ser diagnosticados en el periodo previo a su determinación en nuestro servicio. El tiempo medio para la obtención del resultado fue de 10 días. De los 10 pacientes catalogados de EA, sólo en el 50% se llegó al diagnóstico definitivo mediante la detección de anticuerpos. La encefalitis anti-NMDA fue la más frecuente en nuestra serie (6/10), 4 de ellos con diagnóstico inmunológico confirmado. Tabla III.

Aunque la asociación a tumor es infrecuente en edad pediátrica, se realizó despistaje tumoral en todos los

Diagnóstico inmunológico (n=10)	
Encefalitis Anti-NMDAr	6/10 60%
Definida	4/6
Posible	2/6
Encefalitis Límbica	2/10 20%
Definida (anti-GAD)	1/2
Posible	1/2
Encefalitis Autoinmune posible	2/10 20%

Tabla III. Diagnóstico inmunológico.

N: tamaño muestral; NMDAr: receptor N-metil-D-aspartato

casos, resultando positivo sólo en uno, con hallazgo de timoma tras 3 años del diagnóstico de encefalitis límbica antiGAD. Otros 2 pacientes debutaron como coreoatetosis postherpética presentando una encefalitis anti-NMDAr. No se encontraron otras asociaciones a patologías.

El inicio del tratamiento fue preciso en 9/10 pacientes, comenzándose en 7 de ellos durante la primera semana del ingreso, con una media de 3,5 días. Figura 1.

Todos recibieron, de acuerdo a las guías de práctica clínica, tratamiento de primera línea con ciclos de inmunoglobulinas (1 gr/kg/día durante 2 días) y megabolos

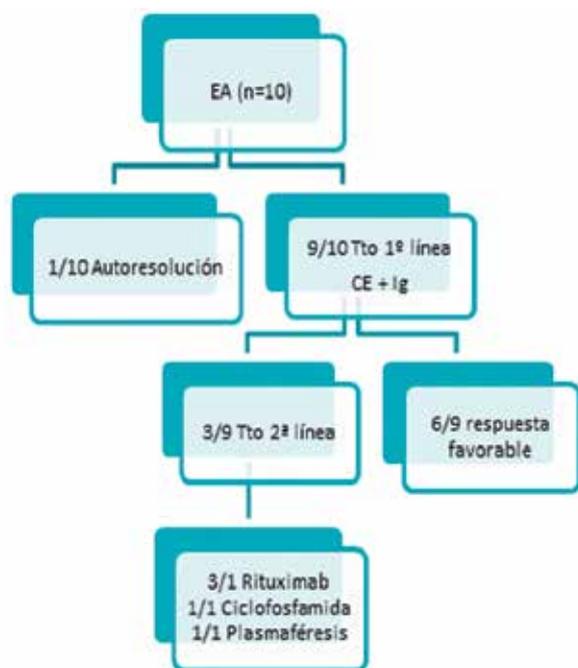


Figura 1. Tratamiento

EA: Encefalitis autoinmune; Tto: Tratamiento; CE: corticoides; Ig: Inmunoglobulinas

de corticoides (30 mg/kg/día de 3 a 5 días) seguido de dosis de mantenimiento de 1 a 4 meses. La respuesta fue favorable en 6/9, no precisando posteriormente otros tratamientos.

En 3 de ellos, tras el fracaso de los tratamientos de primera línea, fue preciso recurrir a los de segunda línea. Todos fueron tratados con rituximab (375mg/m² dosis semanal durante un mes), siendo necesario asociar ciclofosfamida en uno de ellos (500 mg/m² dosis mensual durante 6 meses) y plasmaféresis en otro caso (6 sesiones realizadas a días alternos). Sólo en un paciente se ensayó la inmunosupresión crónica con azatioprina con control parcial de los síntomas.

El ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos fue necesario en 3/10. Uno tras episodio de obstrucción respiratoria que requirió medidas de reanimación avanzada (encefalitis anti-NMDAR) y dos de ellos por status epiléptico (encefalitis anti-NMDAR y EA posible).

Los que requirieron mayor estancia hospitalaria fueron los pacientes con encefalitis anti-NMDAR, con una media de 50 días de ingreso, precisándose en el resto de casos un tiempo medio de 14 días.

La evolución fue favorable en 7/10 pacientes, estando a los 12 meses del diagnóstico libre de síntomas o con secuelas mínimas (dislalias y dificultades de aprendizaje leve). Encontramos una evolución desfavorable en 3/10:

- Dos pacientes tras encefalitis anti-NMDAR postherpética en la etapa de lactante. Ambos con retraso psicomotor moderado y epilepsia sintomática, persistiendo movimientos coreicos sólo en uno de ellos.

- Un paciente por encefalitis límbica paraneoplásica asociada a antiGAD. Presenta mal control de la misma con crisis parciales refractarias y trastorno del comportamiento.

La recaída fue infrecuente en nuestra serie, apareciendo sólo en el paciente con encefalitis paraneoplásica antiGAD pese al tratamiento con inmunosupresión crónica.

Discusion

La incidencia de encefalitis autoinmunes continúa siendo desconocida, aunque sí es verdad que está aumentando en los últimos años debido al mejor reconocimiento de su forma de presentación, identificación de nuevos anticuerpos relacionados, y la implantación de unos criterios diagnósticos más laxos y menos dependiente del análisis inmunológico. Algunos estudios, la sitúan en torno al 5% del total de encefalitis, igualándola con algunas formas de encefalitis infecciosas^(3,18, 22,27). En nuestro estudio, también encontramos un aumento progresivo de la incidencia a lo largo de los años recogidos debido a su mayor reconocimiento.

La EA debe sospecharse en pacientes con alteración del comportamiento, clínica psiquiátrica, crisis epilépticas o trastornos del movimiento^(9,19). Una vez descartada la causa infecciosa, su principal diagnóstico diferencial, si cumple los criterios clínicos podrá ser diagnóstica como EA, se deberá iniciar tratamiento antes de recibir el resultado de los autoanticuerpos. En nuestro estudio prevaleció el diagnóstico clínico en caso de recibir un resultado negativo considerándolos como casos de EA posible, mientras que aquellos con autoinmunidad positiva fueron catalogados como EA definida.

Este reconocimiento más precoz contribuyó al pronóstico, haciendo posible el inicio del tratamiento inmunoterápico durante los primeros días, iniciándose en la mayoría de casos antes de recibir el resultado del estudio inmunológico^(22,24). El tiempo medio para el inicio de la inmunoterapia fue 3,5 días, mientras que el resultado del estudio inmunológico tardó una media de 10 días, lo que hubiera retrasado el tratamiento. En aquellos pacientes en los que se demoró el tratamiento, coreoatetosis postherpética y encefalitis límbica de inicio más larvado tuvieron un pronóstico más sombrío, pudiendo haber influido en el mismo este retraso.

La recuperación espontánea es infrecuente aunque está descrita, encontrándola en uno de nuestros casos, con clínica monofásica y resolución sin tratamiento.

Pese a que la asociación a tumores es excepcional en pacientes pediátricos, el rastreo antitumoral debe realizarse en todos y prolongarse varios años tras el diagnóstico, aunque no se encuentra bien establecido el tiempo, oscilando entre 2 y 5 años de seguimiento. El principal tumor asociado es el teratoma ovárico, relacionándose también con tumores germinales, neuroblastomas y timomas. Prueba de ellos es la detección

tumoral, tres años tras el diagnóstico, en uno de los casos recogidos. En estos casos, la resección tumoral parece ser clave en el control de los síntomas⁽¹⁸⁾.

Encontramos un peor pronóstico en aquellos casos precedidos de infección herpética, no pudiendo establecer en qué medida contribuyó ésta al peor pronóstico, persistiendo las lesiones en la RM cerebral secundarias a infección herpética.

En cuanto a la detección de autoanticuerpos, sólo se llegó a demostrar en el 50% de los casos recogidos, resultado similar al de otras series⁽¹³⁾, lo que sugiere la existencia de antígenos aun no identificados que deberán ser objeto de futuras investigaciones. Es por tanto importante el estudio de LCR y suero de estos pacientes en laboratorios de referencia para la identificación de nuevos anticuerpos.

En conclusión, de acuerdo con la bibliografía revisada y nuestra serie, la EA requiere inicialmente de una historia clínica y examen que excluyan otras posibles causas, como la encefalitis herpética, e identifiquen signos sugestivos de una causa inmune específica. Desde hace unos años, su diagnóstico ya no requiere obligatoriamente la presencia de autoanticuerpos reconocidos, beneficiándose tanto los que los presentan como los que no de una inmunoterapia agresiva y precoz, contribuyendo esto al mejor pronóstico.

Bibliografía

1. Brenton N, Goodkin HP. Antibody-Mediated Autoimmune Encephalitis in Childhood. *Pediatric Neurology*. 2016;60:13-23.
2. Lancaster E. The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis. *Clin Neurol*. 2016;12(1):1-13.
3. Armangue T, Petit-Pedrol M, Dalmau J. Autoimmune Encephalitis in Children. *J Child Neurol*. 2012; 27(11):1460-1469.
4. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology*. 2011;77:179-189.
5. Gable MS, Gavali S, Radner A, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: report of ten cases and comparison with viral encephalitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009; 28:1421-1429.
6. Navarro ML, Hernandez-Sampelayo T, Baquero-Artigao F. Encefalitis: conceptos básicos y manejo práctico. *An Pediatr Contin*. 2007;5(1):30-8.
7. 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.
8. Carrasco A, Alarcón I, González C, Graus F. Identificación y utilidad clínica de los anticuerpos antineuronales. *Inmunología*. 2014;33(4):128-136.
9. Höftberger R, Dalmau J, Graus F. Updated guideline for the diagnosis of antineuronal antibodies. *Clin Neuropathol*. 2012;31:337-41.
10. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2008; 7(12): 1091-1098.
11. Dalmau J, Rosenfeld MR. Autoimmune encephalitis update. *Neuro-Oncology*. 2014; 16(6): 771-778.
12. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, et al, for the International Encephalitis Consortium. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 1114-28.
13. Hacoheh Y, Wright S, Waters P, Agrawal S, Carr L, Cross H, De Sousa C, et al. Paediatric autoimmune encephalopathies: clinical features, laboratory investigations and outcomes in patients with or without antibodies to known central nervous system autoantigens. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84:748-55.
14. González-Valcárcel J, Rosenfeld MR, Dalmau J. Diagnóstico diferencial en la encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA. *Neurología*. 2010; 25(7): 409-413.
15. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld M, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. 2011; 10(1): 63-74.
16. Casanova-Gracia N, Branzo-Arguis C, Sanz-Asín P, Zapata-Usabel M, Jordana-Vilanova N, Cortina-Lacambra T. Encefalitis asociada a anticuerpos antirreceptor de NMDA: descripción de dos casos en población infantojuvenil. *Rev Neurol* 2012; 54 (8): 475-478.
17. Martín-Viota L, García-Conde M, Solís-Reyes C, Duque-Fernández MR, López-Mendoza S. Encefalitis antirreceptor de NMDA en una niña de 3 años sin patología tumoral asociada. *Rev Neurol* 2012; 55 (10): 593-597.
18. González-Toro MC, Jadraque-Rodríguez R, Sempere-Pérez A, Martínez-Pastor P, Jover-Cerdá J, Gómez-Gosálvez F. Encefalitis antirreceptor de NMDA: dos casos pediátricos. *Rev Neurol* 2013; 57 (11): 504-508.
19. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2008; 7(12): 1091-1098.
20. Desena A, Graves D, Warnack W, Greenberg BM. Herpes simplex encephalitis as a potential cause of anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis: report of 2 cases. *JAMA Neurol*. 2014;71:344-346.
21. Prüss H, Finke C, Höltje M, Hofmann J, Klingbeil C, Probst C, et al. N-Methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis. *Ann Neurol*. 2012;72:902-911.
22. Bravo-Oro A, Abud-Mendoza C, Quezada-Co-

rona A, Dalmau J, Campos-Guevara V. Encefalitis por anticuerpos contra el receptor de NMDA: experiencia con seis pacientes pediátricos. Potencial eficacia del metotrexato. *Rev Neurol*. 2013; 57 (9): 405-410.

23. Rincón López E, Rodríguez Vega H, Pietropao-loc D, Mejías A. Encefalitis por anticuerpos anti-NMDA en pediatría: una entidad potencialmente tratable. *An Pediatr (Barc)*. 2015;82(5):252-254.

24. Núñez-Enamorado N, Camacho-Salas A, Belda-Hofheinz S, Cordero-Castro C, Simón-De las Heras R, Saíz-Díaz R, et al. Respuesta clínica rápida y espectacular a plasmaféresis en un caso pediátrico de encefalitis anti-NMDA. *Rev Neurol* 2012; 54 (7): 420-424.

25. Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol*. 2010; 9:776-85.

26. Ibarra V, Jaureguiberry A, Moretta G, Torres C, Lazzarini G, Ceruzzi R. Autoimmune limbic encephalitis. *Neurol Arg*. 2015; 7:112-116.

27. Baquero-Madrugal A. Encefalitis por anticuerpos antirreceptor N-metil-D-aspartato. *Acta méd costarric*. 2016; 58 (3): 103-109.