

## Actualidades en encefalitis autoinmunes mediadas por anticuerpos en pediatría Updates on antibody-mediated autoimmune encephalitis in pediatrics

M. F. Barona-Flores <sup>a</sup>, J. C. Hernández-González <sup>b</sup>, J. I. Olave-Leyva <sup>b</sup>, N. S. Castrejón-Jiménez <sup>b, \*</sup>

<sup>a</sup> Área Académica de Biología, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, 42184, Pachuca, Hidalgo, México.

<sup>b</sup> Área académica de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, 43600, Tulancingo, Hidalgo, México.

### Resumen

La encefalitis autoinmune (EA) en pediatría presentan un cuadro clínico de difícil diagnóstico, frecuentemente son confundidas con enfermedades psiquiátricas. Estas se caracterizan por provocar una inflamación mediada por la respuesta inmune humoral y en menor medida por una respuesta celular citotóxica. Se reporta una incidencia mínima de 10,5 pacientes pediátricos (1 mes-18 años) con encefalitis por cada 100,000 casos al año en países occidentales. Son padecimientos caracterizados por una inflamación del parénquima cerebral que causa síntomas similares a infecciones, síntomas psiquiátricos y manifestaciones neurológicas. El objetivo del presente trabajo fue desarrollar una actualización de la información a través de una revisión bibliográfica clínica que contribuya al diagnóstico oportuno de estos padecimientos. La identificación de autoanticuerpos específicos en la EA en la etapa pediátrica, contribuyen al desarrollo de nuevas técnicas de diagnóstico temprano de la enfermedad con mayor sensibilidad y especificidad.

**Palabras Clave:** Enfermedades autoinmunes, pediatría, diagnóstico de encefalitis, autoanticuerpos, sistema nervioso.

### Abstract

Autoimmune diseases in pediatrics present a difficult clinical picture to diagnose; they are frequently confused with psychiatric diseases. These illnesses are characterized by causing inflammation mediated by the humoral immune response and, to a lesser extent, by a cytotoxic cellular response. A minimum incidence of 10.5 pediatric patients (1 month-18 years) with encephalitis per 100,000 cases per year in Western countries is reported. They are conditions characterized by an inflammation of the brain parenchyma that causes symptoms like infections, psychiatric symptoms, and neurological manifestations. This work aimed to develop an information update through a clinical bibliographic review that contributes to the timely diagnosis of these conditions. Currently, autoantibodies that detect specific membrane receptors have been identified, contributing to the early diagnosis of the disease.

**Keywords:** Autoimmune neurological disorder, pediatrics, encephalitis diagnosis, autoantibody, nervous system.

## 1. Introducción

La encefalitis autoinmune (EA) en pediatría implica una inflamación progresiva del tejido cerebral, con presentación de aguda a subaguda. En esta patología el sistema inmune del hospedero se dirige a los autoantígenos expresados en el sistema nervioso central (Garg et al., 2020; Uy et al., 2021). La mayoría de las EA son mediadas por autoanticuerpos dirigidos contra proteínas de la superficie de las células neuronales, proteínas sinápticas o proteínas citosólicas (Tabla 1). Por otra parte, existen EA en pediatría con ausencia de autoanticuerpos, se cree que la inmunidad adaptativa celular es la causa del daño al tejido nervioso (Tanaka, 2020; Hardy D., 2022). En ambos

casos de EA inmunomediada, se presenta una buena respuesta a la inmunoterapia, por lo que es necesario el diagnóstico temprano para un mejor resultado del tratamiento. El diagnóstico de la EA en pediatría es complejo puesto que los síntomas suelen ser variables, y la encefalopatía suele progresar rápidamente (Graus et al., 2016).

El diagnóstico oportuno de EA en pediatría actualmente requiere de diversas técnicas y equipo médico, los cuales en las últimas dos décadas han mejorado e incrementado debido al desarrollo de la neurociencia molecular, el uso de herramientas como biomarcadores, entre otros (Sánchez-Ordúz et al., 2020). El diagnóstico más específico se basa en pruebas de detección de autoanticuerpos, acompañado de una respuesta favorable a la inmunoterapia, sin embargo, la disponibilidad de estas

\*Autor para la correspondencia: nayeli\_castrejon@uaeh.edu.mx

**Correo electrónico:** María Fernanda Barona-Flores (ba336117@uaeh.edu.mx), Juan Carlos Hernández-González (juan\_hernandez8281@uaeh.edu.mx), José Ignacio Olave-Leyva (jose\_olave6083@uaeh.edu.mx), Castrejón-Jiménez Nayeli Shantal (nayeli\_castrejon@uaeh.edu.mx)

**Historial del manuscrito:** recibido el 28/04/2023, última versión-revisada recibida el 14/08/2023, aceptado el 24/08/2023 en línea (postprint) desde el 24/08/2023, publicado el 05/01/2024. **DOI:** <https://doi.org/10.29057/icbi.v11i22.11051>



pruebas es limitada y requiere de personal altamente capacitado. La rápida progresión de la enfermedad obliga a que los primeros estudios clínicos estén basados en pruebas de baja especificidad, pero que están ampliamente disponibles en el primer y segundo nivel de atención médica, como son: estudios de electroencefalograma, imágenes de resonancia magnética, tomografía computarizada de cuerpo entero y ecografía abdominal. para la detección de tumores asociados al desarrollo de EA en etapa pediátrica (Zuliani, 2012; Hon et al., 2021). Estas herramientas se aplican de acuerdo con los criterios clínicos propuestos por Graus y colaboradores (2016) quienes propusieron una evaluación clínica inicial en la que se identifica: 1. Inicio subagudo de déficit de memoria a corto plazo, estado mental alterado o síntomas psiquiátricos; 2. Al menos uno de los hallazgos focales del sistema nervioso central: convulsiones, pleocitosis del líquido cefalorraquídeo, hallazgos cerebrales sugestivos de encefalitis en imágenes de resonancia magnética. Cuando el paciente es positivo a estas primeras pruebas que sugieren una posible EA en pediatría, se continúa con pruebas de detección de inmunoglobulinas en suero, líquido cefalorraquídeo o en biopsia de tejido mediante el uso de técnicas de radioinmunoprecipitación estudios de inmunoabsorción e inmunofluorescencia (Shekunov et al., 2020; Hon et al., 2021).

El objetivo de esta revisión es mostrar el estado del arte de las enfermedades autoinmunes pediátricas (EA), las herramientas hasta ahora mejor descritas para el diagnóstico definitivo por métodos clínicos e inmunológicos.

## 2. Materiales y métodos

Se realizó una consulta del tema en revistas de alto impacto publicadas en: Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (PubMed), Web of Science, Scopus y Crossref. El análisis de la información requirió el uso de Zotero (versión 6.0.26) para una adecuada administración de la información.

Las palabras clave empleadas en la búsqueda fueron: encefalitis autoinmune, pediatría, inmunopatología, niños, adolescentes, receptor N-metil-D-aspartato (NMDA-R), autoanticuerpos, receptor ácido  $\gamma$ -aminobutírico tipo A (GABA-A), proteína asociada anti-contactina 2 (CASPR2), descarboxilasa de ácido glutámico 65 (GAD65)

## 3. Encefalitis Autoinmune (EA) en pediatría

Las EA en pediatría pueden ser mediadas por autoanticuerpos (EA-Abs) que se dirigen contra proteínas de la superficie de las células neuronales, proteínas sinápticas o proteínas citosólicas (Tanaka et al., 2020).

Las proteínas de superficie de células neuronales a las que se han desarrollado anticuerpos en la EA en pediatría son: proteína tipo 2 asociada a contactina (CASPR2) (Montejo et al., 2015), receptor de membrana N-metil-D-aspartato (NMDAR) del hipocampo (Seery, et al., 2022), receptor de ácido-gamma-aminobutírico A y B (GABA-A, GABA-B) (Menke AF., et al., 2022). Se han detectado otras proteínas en las que se desarrollan anticuerpos relacionados a EA, sin embargo, no se conoce su patogenia en la etapa pediátrica, por lo que no se exponen en esta revisión.

Las proteínas sinápticas en las que se han desarrollado autoanticuerpos son: proteína anfifisina 1 de las vesículas sinápticas (anti-anfifisina) (Sun Y., et al., 2023),

descarboxilasa de ácido glutámico 65 (GAD65) (Dade et al., 2020).

Por último, se han identificado autoanticuerpos dirigidos contra proteínas del citoplasma en células de Purkinje del cerebelo (anti-Yo), proteína citosólica CV2 (anti-CV2), proteínas Nova-1 y Nova-2 de núcleos y citoplasma del sistema nervioso central (anti-Ri), fosfoproteína citoplasmática Ma1 y Ma2 (anti-Ma2) y citoplasma de células de Purkinje, axones y dendritas (anti-Tr.) (Carrasco et al., 2014, Graus et al., 2016; Gole et al., 2023).

Entre las EA en pediatría en las que no se presentan anticuerpos (Tanaka, 2020) se encuentra la encefalitis de tronco de Bickerstaff y encefalopatía de Hashimoto (Campos et al., 2016). En este caso se sospecha que la respuesta inmune está dirigida por la inmunidad celular citotóxica (Pradhan et al., 2019; Tanaka et al., 2020).

La unión de autoanticuerpos contra antígenos en el tejido nervioso genera el desarrollo de la inflamación que puede culminar en una respuesta citotóxica humoral o celular, la cual compromete la función del tejido y el correcto funcionamiento del tejido nervioso en el individuo (Heine et al., 2022). Dicha inflamación causa síntomas similares a los causados por agentes infecciosos, rápidamente seguidos de síntomas psiquiátricos, entre los más frecuentes son alucinaciones, cambios en el patrón del sueño y del estado de ánimo, así como catatonia como marcador de gravedad. Las manifestaciones neurológicas en la EA se caracterizan por alteraciones del movimiento, convulsiones y epilepsia (Lowas y Lettieri, 2021; Venkatesan y Adatia, 2017).

En la población pediátrica las EA, en contraste con la EA en adulta, rara vez se asocia con cáncer o tumores (a excepción de la encefalitis anti-NMDAR que se asocia a teratomas ováricos) (Garg et al., 2020; Guasp et al., 2018; Venkatesan y Adatia, 2017). El daño en la barrera hematoencefálica y las infecciones virales previas, se han asociado como factores predisponentes al desarrollo de la EA en pediatría (Hammer et al., 2014).

Las EA en pediatría se proponía que sólo eran originadas por infecciones virales (DeSena et al., 2014), debido a la falta de identificación de anticuerpos conocidos (Hacohen et al., 2013). La encefalitis ligada al receptor de N-metil-D-aspartato (NMDAR), fue descrita por primera vez en 2007, cuando Dalmau demostró la participación de los anticuerpos (Dalmau et al., 2007; Brenton y Goodkin, 2016).

Entre las EA, el síndrome de Ofelia, descrito por primera vez en una paciente de 15 años es la forma única de encefalitis autoinmune asociada a un linfoma de Hodgking (Brenton y Goodkin, 2016; Pantoja-Ruiz et al., 2019).

Se describen las principales EA en pediatría que cuentan con las herramientas de diagnóstico clínicos y de laboratorio más completas para su diagnóstico. Las EA en pediatría que no se mencionan se debe a la falta de mayor evidencia clínica y la falta de herramientas de diagnóstico específicas.

### 3.1 Encefalitis autoinmune en pediatría por anticuerpos contra proteínas de membrana de células neuronales

*Encefalitis ligada al receptor de N-metil-D-aspartato (NMDAR)*. Es la tercera encefalitis más común en la población pediátrica y predominante en el sexo femenino (Dalmau et al., 2019; Rutatangwa et al., 2020). En pediatría, se relaciona a daño previo en la barrera hematoencefálica (Hammer et al., 2014) por desarrollo de teratomas de ovario, encefalitis por

herpes simple y encefalitis japonesa. Se presenta con mayor frecuencia en mujeres y jóvenes menores de 18 años, además se ha identificado la transmisión de anticuerpos durante el embarazo. En una pequeña proporción, se encontró una coexistencia de encefalitis anti-NMDAR y encefalitis desmielinizantes (Dalmau et al., 2019; Sarigecili et al., 2019). Lowas y Lettieri (2021) recientemente reportan encefalitis autoinmune por anti-NMDAR como consecuencia de tratamiento con dinutuximab, un anticuerpo monoclonal dirigido a la proteína GD2 que se expresa en el neuroblastoma suprarrenal de alto riesgo (Lowas y Lettieri, 2021).

El receptor NMDA es ionotrópico de estructura diheteromérica y triheteromérica compuesta por dos subunidades NR1 combinada con NR2 o una subunidad NR2 y NR3, donde poseen sitios de unión para glutamato y glicina (Brenton y Goodkin, 2016). Se encuentran ubicadas en la superficie de neuronas postsinápticas del hipocampo y el córtex cerebral donde funcionan como canales iónicos permeables a calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) (Li y Tsien, 2009), fundamentales en la regulación de la plasticidad sináptica, así como la memoria y el comportamiento (Hammer et al., 2014; Li y Tsien, 2009; Lowas y Lettieri, 2021).

El autoanticuerpo IgG1 es el isotipo predominante en esta encefalitis, sin embargo, Hammer y colaboradores (2014), observaron que en pacientes con deterioro cognitivo lento se identificó a la IgA contra la subunidad NR1, mientras que en pacientes con trastorno de bipolaridad y encefalitis por herpes simple hallaron IgM para la subunidad NR1 y en mujeres con teratoma de ovario encontraron IgG contra subunidades NR1 y NR2 (Hammer et al., 2014).

Los anticuerpos se unen a los receptores de glutamato NMDA causando su degradación (Figura 1) (Lowas y Lettieri, 2021). En el tejido nervioso sucede un infiltrado de células B, presencia de abundantes células plasmáticas (células CD138+) en espacio perivascular, intersticial y de Virchow-Robin. Además, se han identificado células T CD4+ y en menor medida células T CD8+, seguidas de una activación microglial, depósitos de IgG y degeneración neuronal ausente o rara (Dalmau et al., 2019; Martínez- Hernández et al., 2011). El aumento en la concentración de autoanticuerpos contra el receptor NMDA provoca su internalización y pérdida de la función (Moscato et al., 2014).

Inicialmente, los pacientes a menudo presentan síntomas como fiebre, diarrea, cefalea, fatiga y emesis sin evidencia de infección (Irani et al., 2010; Lowas y Lettieri, 2021), con evolución a síntomas psiquiátricos: psicosis, cambios en la conducta, irritabilidad, confusión y problemas del sueño y el habla (Florance et al., 2009; Venkatesan y Adatia, 2017). Posteriormente, continúan manifestaciones neurológicas: convulsiones, movimientos involuntarios y coma. A menudo, las pacientes con tumor subyacente presentan respuesta inmunológica más robusta (Dalmau et al., 2008).

El diagnóstico incluye la detección de IgG1 contra la subunidad NR1 en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Las electroencefalografías podrían mostrar actividad epiléptica poco frecuente y la resonancia magnética cerebral muestra recuperación de inversión de atenuación de fluidos transitoria (FLAIR) y aumento en la señal FLAIR (Dalmau et al., 2008; Florance et al., 2009).

La terapia de primera línea incluye el uso de corticosteroides (metilprednisolona), inmunoterapia con anticuerpos monoclonales (rituximab y tocilizumab), inmunoglobulinas intravenosas (IV Ig) e intercambio de

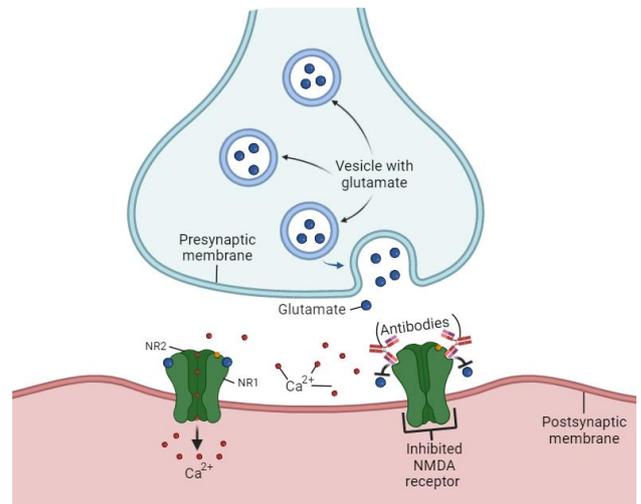


Figura 1. Esquema general de la inhibición del canal iónico del receptor NMDA a causa de la unión de anticuerpos (IgG1, IgA, IgM) que impiden que el glutamato se una, por lo que el canal se mantiene cerrado y posteriormente inicia la internalización del receptor. Se han propuesto tres posibles mecanismos: 1) internalización del anticuerpo, 2) bloqueo de la entrada de iones por parte de los anticuerpos y 3) lisis celular mediada por el complemento (2017). (Figura realizada con @BioRender).

plasma o quimioterapéuticos (ciclofosfamida, bortezomib) (Florance et al., 2009). En casos de catatonía severa se ha utilizado terapia electroconvulsiva y algunos más se han tratado con medicamentos antiepilépticos. (Dalmau et al., 2019; Florance et al., 2009; Sarigecili et al., 2019). En los casos donde el teratoma ovárico sea la causa de la EA, el tratamiento más efectivo es su eliminación aunada a inmunoterapia, en casos necesarios (Florance et al., 2009).

Los pacientes a menudo presentan buena recuperación neurológica a pesar de presentar recaídas (Irani et al., 2010). Sin embargo, la mayoría de ellos presentan una amnesia persistente (Dalmau et al., 2008). Un estudio reciente, señala pubertad precoz como consecuencia de encefalitis anti-NMDAR (Wu et al., 2021).

### 3.2 Encefalitis contra el receptor ácido $\gamma$ -aminobutírico tipo A (GABA-A)

Enfermedad grave caracterizada por convulsiones que pueden evolucionar a Síndrome Epiléptico Refractario descrita por primera vez en 2014 por Petit-Pedrol y colaboradores (Guo et al., 2020).

El receptor GABA-A es un receptor iónico permeable al cloruro, formado por dos subunidades  $\alpha 1$ , dos subunidades  $\beta 2$  y una subunidad  $\gamma 2$  o  $\delta$ , que media la transmisión inhibitoria rápida en el sistema nervioso central, por lo que juega un papel importante en la regulación de la excitabilidad cerebral. Estudios en ratones han demostrado que la pérdida de la subunidad  $\beta 3$  provoca convulsiones y déficit de aprendizaje y memoria (Ohkawa et al., 2014; Petit-Pedrol et al., 2014; Spatola et al., 2017; Zhu et al., 2018). La autoinmunidad puede desencadenarse ante la liberación de antígenos debido a la degradación neuronal después de una infección viral del tejido nervioso (Guo et al., 2020; Valle et al., 2021).

En adultos esta encefalitis está asociada principalmente a timoma, así como afecciones autoinmunes como púrpura trombocitopénica idiopática (Guo et al., 2020; Petit-Pedrol et al., 2014). Una alta cantidad de anticuerpos contra el receptor

GABA-A se ha identificado en pacientes con esquizofrenia (Shiwaku et al., 2020). Sin embargo, estas afecciones son menos frecuentes en niños, en éstos es más común que se asocie con enfermedades infecciosas: parvovirus B19, herpes simple tipo 1 y 6 (VHS 1 y VHS 6) y herpes Labialis (Guo et al., 2020; Valle et al., 2021) y diferentes enfermedades autoinmunes como encefalitis anti-NMDAR y presencia de anticuerpos contra la enzima descarboxilasa de ácido de glutamato 65 (GAD65) responsable de la canalización de la descarboxilación del glutamato a GABA y CO<sub>2</sub> (Daif et al., 2018; Guo et al., 2020; Petit-Pedrol et al., 2014).

Se presenta cefalea constante o persistente, convulsiones focales con espasmos faciales del lado izquierdo a convulsiones persistentes y generalizadas, disminución del nivel de conciencia, temblores de las extremidades, ataxia, deterioro cognitivo, la mayoría de los síntomas del movimiento o disautonomía se relaciona con la presencia de anticuerpos anti-NMDAR y se ha encontrado anticuerpos también para la proteína-1 inactivada del glioma rica en leucina (LG11) y proteína asociada anti-contactina 2 (CASPR2), responsables de encefalitis límbica (Guo et al., 2020; Ohkawa et al., 2014; Petit-Pedrol et al., 2014; Sanabria-Sanchinel et al., 2021; Valle et al., 2021).

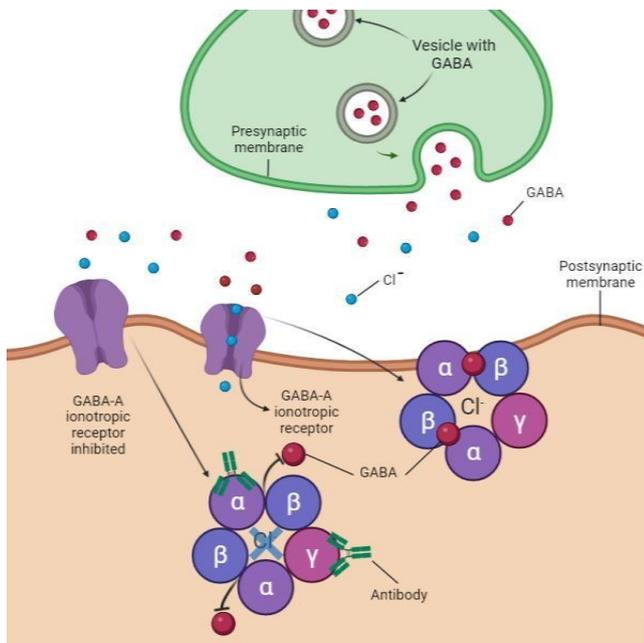


Figura 2. Inhibición del receptor GABA-A. Los anticuerpos del paciente eliminan los receptores GABA-A solo en los sitios sinápticos sin afectar a receptores postsinápticos NMDA o gefirina. Entonces, los receptores GABA-A se eliminan de la sinapsis provocando un estado epiléptico. (Figura realizada con @BioRender).

El diagnóstico se realiza a partir de exámenes del suero o líquido cefalorraquídeo en busca de la presencia de anticuerpos contra el receptor GABA-A, aunque a veces sólo se pueden identificar en el suero. El blanco de los autoanticuerpos IgG es hacia las subunidades  $\alpha 1$  y  $\beta 3$  de las neuronas del hipocampo, mientras que en subunidades  $\alpha 1$ ,  $\beta 3$  y  $\gamma 2$  (Figura 2) la enfermedad se presenta con mayor gravedad, lo que compromete el diagnóstico (Menke et al., 2022; O'Connor et al., 2019; Ohkawa et al., 2014; Petit-Pedrol et al., 2014).

Las imágenes de resonancia magnética pueden ser normales o presentar lesiones corticales, yuxtacorticales y subcorticales en el lóbulo temporal, así como lesiones multifocales corticales y subcorticales T2/FLAIR y, en algunos casos, lesiones del

tronco cerebral y los ganglios basales. El electroencefalograma muestra anomalías con descargas epileptiformes y ralentización focal o difusa (Guo et al., 2020; Petit-Pedrol et al., 2014; Valle et al., 2021).

El tratamiento consiste principalmente en medicamentos anticonvulsivantes, antiepilépticos, corticoides (metilprednisolona, prednisolona) y ciclosporina (Valle et al., 2021). Algunos pacientes, ante el cese nulo de convulsiones, requieren coma inducido farmacológicamente, inmunoterapia, plasmaféresis y tratamientos inmunosupresores (Petit-Pedrol et al., 2014; Valle et al., 2021).

El pronóstico resulta favorable en la mayoría de las veces después de inmunoterapia y fármacos indicados oportunamente, lo que resulta en una recuperación total, que a menudo necesita tratamiento de mantenimiento. A medida que esta encefalitis se presenta en conjunto con otras afecciones, la recuperación se torna parcial.

### 3.3 Encefalitis autoinmune asociada a anticuerpos anti-CASPR2.

La EA por anticuerpos contra la proteína tipo 2 asociada a contactina (CASPR2) en el tejido nervioso central, es más común en individuos de edad avanzada (van Sonderen et al., 2016; Qin et al., 2021). En ocasiones puede afectar simultáneamente el sistema nervioso periférico en forma de hiperexcitabilidad, en estos casos se denomina síndrome de Morvan (Montejo et al., 2015).

La proteína tipo 2 asociada a contactina es una proteína transmembrana que se expresa en neuronas del sistema nervioso central y periférico (Saint-Martin et al., 2018), promueve la agregación y el desarrollo de los canales de potasio dependientes de voltaje. Los anticuerpos dirigidos a la proteína CASPR2 pueden provocar neuropatía cerebral y periférica al destruir la corriente de potasio del axón (Joubert et al., 2016). La manifestación clínica está caracterizada por la presentación de encefalitis multifocal o difusa, a veces límbica. Es común la presencia de crisis epilépticas, que incluyen crisis tónicas.

La autoinmunidad CASPR2 en niños es muy limitada. El título de anticuerpos anti-CASPR2 puede determinarse en suero y LCR. Wu y colaboradores (2015), determinaron en una población de 26 niños, que la edad de inicio de la EA por anti-CASPR2 se presentó entre los 4 y 9 años. En el estudio de electroencefalograma, la encefalitis por anticuerpos anti-CASPR2 involucra un fondo de onda lenta con ritmos delta parece que son un indicador característico para el diagnóstico de la enfermedad en niños (Wu et al., 2015).

### 3.4 Encefalitis autoinmune asociada a anticuerpos anti-GAD65

La EA por anticuerpos contra la enzima descarboxilasa de ácido glutámico 65 (GAD65) se reconoce principalmente en adultos y hay pocos reportes de casos en pediatría (Achour et al., 2018; Saiz et al., 2008). Presenta asociación clínica con diabetes mellitus tipo 1. Suele presentarse con ataxia cerebelosa, síndrome de Stiff o con encefalomiелitis progresiva con rigidez y mioclonos (PERM) (López-Sandoval y Aldana-López, 2022).

La GAD es una enzima que limita la tasa de síntesis de GABA, y se expresa en las neuronas y células  $\beta$  pancreáticas (Temboury Molina et al., 2016).

Tabla 1. Principales enfermedades autoinmunes

AIE	Ig	Receptor identificado	Edad promedio y sintomatología reportada	Tumor o cáncer asociado	Referencia bibliográfica
Encefalitis anti-NMDAR	IgG 1 IgA IgM	N-Metil-D-Aspartato Subunidades NR1 y NR2	21 años (20 meses-17 años) -Fiebre -Cefalea -Diarrea -Fatiga -Emesis -Síntomas neuropsiquiátricos -Convulsiones -Movimientos involuntarios -Coma	Teratoma de ovario	(Brenton y Goodkin, 2016; Dalmau et al., 2019; Hammer et al., 2014)
Encefalitis anti-AMPA	IgG 1	Ácido $\alpha$ -amino-3-hidroxil-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA) Subunidades GluA1 y GluA2	56 años -Déficits de memoria -Crisis epilépticas -Confusión -Comportamiento anormal -Convulsiones	-Timoma -Cáncer de pulmón de células pequeñas -Cáncer de mama -Cáncer de ovario	(Zhang et al., 2021)
Encefalitis autoinmune anti-GABA A	IgG	Ácido $\gamma$ -aminobutírico tipo A (GABA)	47 años (2.5 meses-88 años) -Cefalea -Convulsiones que evolucionan a epilepsia refractaria -Crisis epilépticas -Confusión -Trastorno del movimiento	-Timoma	(Spatola et al., 2017) (Valle et al., 2021)
Encefalitis autoinmune anti-GABAB	IgG1 IgG2 IgG3	Ácido $\gamma$ -aminobutírico tipo B (GABAB)	-Trastorno mixto del movimiento (opsiclono, ataxia y corea) -Convulsiones retractarías	-Cáncer de pulmón de células pequeñas	(Kruer et al., 2014; Lancaster et al., 2010)
Síndrome de Ofelia (OS)	IgG	Receptor metabotrópico de glutamato 5 (mGluR5)	21 años -Desorientación -Cambios comportamentales -Pérdida de memoria de corto plazo -Alucinaciones -Agitación -Depresión -Ansiedad -Convulsiones	-Linfoma de Hodking -Cáncer de células pequeñas -Tumores testiculares -Cáncer de mama -Cáncer uterino	(Gil Ortega et al., 2004; Lancaster et al., 2011; Mat et al., 2013)

Los anticuerpos anti-GAD se detectan mediante inmunoensayo o ensayo de inmunoabsorción enzimática (ELISA), sin embargo, no hay actualmente ensayos que distinguen anticuerpos anti-GAD65 de síndromes neurológicos (Saiz et al., 2008).

#### 4. Conclusiones

La EA en la población pediátrica es de difícil diagnóstico. La identificación de autoanticuerpos contra proteínas en el tejido nervioso central ha permitido el desarrollo de pruebas para su detección a partir de suero o líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, su falta de disponibilidad en la atención médica de primer y segundo nivel obliga a que sólo puedan ser empleados cuando se realiza un diagnóstico presuntivo inicial

basado en criterios clínicos y con equipo de laboratorio que valoran un posible daño del tejido nervioso sospechoso de encefalitis autoinmune en la etapa pediátrica. Los estudios de electroencefalograma y resonancia magnética que acompañan a la evaluación neurológica, parecen ser las herramientas que favorecen el diagnóstico diferencial entre las encefalitis mediadas por anticuerpos en etapa pediátrica. El tratamiento suele estar basado en el uso de desinflamatorios esteroidales, sin embargo, la biotecnología ha favorecido el desarrollo de anticuerpos monoclonales producidos por ingeniería genética con resultados prometedores en pediatría, los cuales se dirigen a linfocitos B para promover su lisis y así disminuya el título de anticuerpos contra proteínas en el sistema nervioso central. Se requieren más estudios de EA mediada por anticuerpos en etapa pediátrica y que se implementen protocolos de

diagnóstico en países en desarrollo, donde es posible que no se logre un diagnóstico oportuno por la falta de equipo y personal altamente capacitado.

## 5. Agradecimientos

Los autores agradecen al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONAHCyT) y al Programa de Mejoramiento del Profesorado (PROMEP).

## Referencias

- Achour, N., Younes, T., Rebai, I., Ahmed, M., Kraoua, I. & Youssef-Turki, I. (2018). Severe dysautonomia as a main feature of anti-GAD encephalitis: Report of paediatric case and literature review. *European Journal of Paediatric Neurology*, 22 (3), 548-551. DOI:10.1016/j.ejpn.2018.01.004
- Brenton, J. N., & Goodkin, H. P. (2016). Antibody-Mediated Autoimmune Encephalitis in Childhood. *Pediatric Neurology*, 60,13–23. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.04.004
- Campos, A., Pérez, A., Luján, J., Zorzo, C., Blanco, A., Fernández, J., Montilla, S., & Jiménez, J. (2016). Encefalitis de tronco de Bickerstaff atípica: 2 casos pediátricos. *Neurología Argentina*, 8(3), 181-186. DOI: 10.1016/j.neuarg.2016.03.001
- Carrasco, Á., Alarcón, I., González, C., & Graus, F. (2014). Identificación y utilidad clínica de los anticuerpos antineuronales. *Inmunología*, 33(4), 128–136. DOI: 10.1016/j.inmuno.2014.04.003
- Dade, M., Berzeto, G., Izquierdo, C., Giry, M., Benazra, M., Delattre, J. Y., Psimaras, D., & Alentorn, A. (2020). Neurological Syndromes Associated with Anti-GAD Antibodies. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(10), 3701. <https://doi.org/10.3390/ijms21103701>
- Daif, A., V Lukas, R., P Issa, N., Javed, A., VanHaerents, S., T Reder, A., X Tao, J., Warnke, P., Rose, S., L Towle, V. & Wu, S. (2018). Antigliutamic acid decarboxylase 65 (GAD65) antibody-associated epilepsy, 80, 331-336. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.01.021
- Dalmau, J., Armangué, T., Planagumà, J., Radosevic, M., Mannara, F., Leypoldt, F., Geis, C., Lancaster, E., Titulaer, M. J., Rosenfeld, M. R., & Graus, F. (2019). An update on anti- NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: Mechanisms and models. *The Lancet. Neurology*, 18(11), 1045–1057. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30244-3
- Dalmau, J., Gleichman, A. J., Hughes, E. G., Rossi, J. E., Peng, X., Lai, M., Dessain, S. K., Rosenfeld, M. R., Balice-Gordon, R., & Lynch, D. R. (2008). Anti-NMDA-receptor encephalitis: Case series and analysis of the effects of antibodies. *The Lancet. Neurology*, 7(12), 1091–1098. DOI:10.1016/S1474-4422(08)70224-2
- Dalmau, J., Tüzün, E., Wu, E., Masjuan, J., Rossi, J. E., Voloschin, A., Baehring, J. M., Shimazaki, H., Koide, R., King, D., Mason, W., Sansing, L. H., Dichter, M. A. & Rosenfeld, M. R. (2007). Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Annals of Neurology*, 61(1), 25-36. DOI: 10.1002/ana.21050
- DeSena, A. D., Greenberg, B. M., & Graves, D. (2014). Three phenotypes of anti-N-methyl-D- aspartate receptor antibody encephalitis in children: Prevalence of symptoms and prognosis. *Pediatric Neurology*, 51(4), 542–549. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.04.030
- Florance, N. R., Davis, R. L., Lam, C., Sziperka, C., Zhou, L., Ahmad, S., Campen, C. J., Moss, H., Peter, N., Gleichman, A. J., Glaser, C. A., Lynch, D. R., Rosenfeld, M. R., & Dalmau, J. (2009). Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor (NMDAR) Encephalitis in Children and Adolescents. *Annals of neurology*, 66(1), 11–18. DOI: 10.1002/ana.21756
- Garg, D., Mohammad, S. S., & Sharma, S. (2020). Autoimmune Encephalitis in Children: An Update. *Indian Pediatrics*, 57(7), 662–670. DOI: 10.1007/s13312-020-1896-5
- Gil Ortega, M., Hernández Pardo, E., Gil Ortega, I., Gil Ortega, D., Quesada Córcos, J., Gutiérrez Lara, G., & Fernández Reyes, J. L. (2004). Encefalitis límbica paraneoplásica y cáncer de pulmón. *Anales de Medicina Interna*, 21(3). DOI: 10.4321/S0212- 71992004000300007
- Gole, S. y Anand, A. (2023). Autoimmune Encephalitis. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK578203/>
- Graus, F., Titulaer, M. J., Balu, R., Benseler, S., Bien, C. G., Cellucci, T., Cortese, I., Dale, R., Gelfand, J. M., Geschwind, M., Glaser, C. A., Honnorat, J., Höftberger, R., Iizuka, T., Irani, S. R., Lancaster, E., Leypoldt, F., Prüss, H., Rae-Grant, A., Reindl, M., Rosenfeld, M. R., Rostásy, K., Saiz, A., Venkatesan, A., Vincent, A., Wandinger, K. P., Waters, P. y Dalmau, J. (2016). A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet Neurology* 15 (4), 391-404. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9
- Guasp, M., Arino, H., & Dalmau, J. (2018). [Autoimmune encephalitis]. *Revista De Neurología*, 66(s02), S1–S6. ISSN: 1576-6578
- Guo, C.-Y., Gelfand, J. M., & Geschwind, M. D. (2020). Anti-gamma-aminobutyric acid receptor type A encephalitis: A review. *Current Opinion in Neurology*, 33(3), 372–380. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000814
- Hacohen, Y., Wright, S., Waters, P., Agrawal, S., Carr, L., Cross, H., De Sousa, C., DeVile, C., Fallon, P., Gupta, R., Hedderly, T., Hughes, E., Kerr, T., Lascelles, K., Lin, J.-P., Philip, S., Pohl, K., Prabakar, P., Smith, M., ... Lim, M. J. (2013). Pediatric autoimmune encephalopathies: Clinical features, laboratory investigations and outcomes in patients with or without antibodies to known central nervous system autoantigens. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 84(7), 748–755. DOI: 10.1136/jnnp-2012-303807
- Hammer, C., Stepniak, B., Schneider, A., Papiol, S., Tantra, M., Begemann, M., Sirén, A.-L., Pardo, L. A., Sperling, S., Mohd Jofiry, S., Gurvich, A., Jensen, N., Ostmeier, K., Lühder, F., Probst, C., Martens, H., Gillis, M., Saher, G., Assogna, F., Ehrenreich, H. (2014). Neuropsychiatric disease relevance of circulating anti-NMDA receptor autoantibodies depends on blood–brain barrier integrity. *Molecular Psychiatry*, 19(10), Art. 10. DOI: 10.1038/mp.2013.110
- Hardy, D. (2022). Autoimmune Encephalitis in Children. *Pediatric Neurology*, 132: 56-66. DOI:10.1016/j.pediatrneurol.2022.05.004
- Heine, J., Duchow, A., Rust, R., Paul, F., Prüb, H. y Finke, C. (2022). Autoimmune encephalitis-An update. *Nervenarzt*, 1-12. DOI: 10.1007/s00115-022-01411-1
- Ho, A. C., Chan, S. H., Chan, E., Wong, S. S., Fung, S. T., Cherk, S. W., Fung, E. L., Ma, K., Tsui, K., Yau, E. K., & Wong, V. C. (2018). Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis in children: Incidence and experience in Hong Kong. *Brain and Development*, 40(6), 473–479. DOI: 10.1016/j.braindev.2018.02.005
- Hon, K., Leung, A., Au, C. & Torres, A. (2021). Autoimmune Encephalitis in Children: From Suspicion to Diagnosis. *Cureus*, 13(2), e13307. DOI: 10.7759/cureus.13307
- Irani, S. R., Bera, K., Waters, P., Zuliani, L., Maxwell, S., Zandi, M. S., Friese, M. A., Galea, I., Kullmann, D. M., Beeson, D., Lang, B., Bien, C. G., & Vincent, A. (2010). N-methyl-D- aspartate antibody encephalitis: Temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain: A Journal of Neurology*, 133(Pt 6), 1655–1667. DOI: 10.1093/brain/awq113
- Joubert, B., Saint-Martin, M., Noraz, N., Picard, G., Rogemond, V., Ducray, F., Desestret, V., Psimaras, D., Delattre, J., Antoine, J. & Honnorat, J. (2016). Characterization of Subtype of Autoimmune Encephalitis With Anti-Contactin-Associated Protein-like 2 Antibodies in the Cerebrospinal Fluid, Prominent Limbic Symptoms, and Seizures. *JAMA Neurology*, 73(3), 1115-1124. DOI:10.1001/jamaneurol.2016.1585
- Kruer, M. C., Hoeflberger, R., Lim, K. Y., Coryell, J. C., Svoboda, M. D., Woltjer, E. L., Dalmau, J. (2014). Aggressive course in encephalitis with opsoclonus, ataxia, chorea, and seizures: The first pediatric case of  $\gamma$ -aminobutyric acid type B receptor autoimmunity. *JAMA Neurology*, 71(5), 620-623. DOI:10.1001/jamaneurol.2013.4786
- Lancaster, E., Lai, M., Peng, X., Hughes, E., Constantinescu, R., Raizer, J., Friedman, D., Skeen, M. B., Grisold, W., Kimura, A., Ohta, K., Iizuka, T., Guzman, M., Graus, F., Moss, S. J., Balice-Gordon, R., & Dalmau, J. (2010). Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: Case series and characterisation of the antigen. *The Lancet. Neurology*, 9(1), 67–76. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70324-2
- Lancaster, E., Martínez-Hernández, E., Titulaer, M. J., Boulos, M., Weaver, S., Antoine, J.-C., Liebers, E., Kornblum, C., Bien, C. G., Honnorat, J., Wong, S., Xu, J., Contractor, A., Balice-Gordon, R., y Dalmau, J. (2011). Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. *Neurology*, 77(18), 1698–1701. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182364a44
- Li, F., & Tsien, J. Z. (2009). Memory and the NMDA Receptors. *New England Journal of Medicine*, 361(3), 302–303. DOI: 10.1056/NEJMcibr0902052
- López-Sandoval, M. A. & Aldana-López, J.A. (2022). Síndromes neuropsiquiátricos asociados a encefalitis autoinmune. *Revista Médico-Científica de la Secretaría de Salud Jalisco*, 9(1), 35-44.
- Lowas, S. R., y Lettieri, C. K. (2021). A Case of Anti-NMDA Receptor Encephalitis During Dinutuximab Therapy for Neuroblastoma. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 43(1), e127–e129. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001632
- Martínez-Hernández, E., Horvath, J., Shiloh-Malawsky, Y., Sangha, N., Martínez-Lage, M., & Dalmau, J. (2011). Analysis of complement and plasma cells in the brain of patients with anti-NMDAR encephalitis. *Neurology*, 77(6), 589–593. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318228c136
- Mat, A., Adler, H., Merwick, A., Chadwick, G., Gullo, G., Dalmau, J. O., & Tubridy, N. (2013). Ophelia syndrome with metabotropic glutamate receptor 5 antibodies in CSF. *Neurology*, 80(14), 1349–1350. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31828ab325
- Menke, A. F., Ismail, F. S., Dornmair, K., Cerina, M., Meuth, S. G., & Melzer, N. (2022). GABAA Receptor Autoantibodies Decrease GABAergic Synaptic Transmission in the Hippocampal CA3 Network

- journal of molecular sciences, 23(7), 3707. <https://doi.org/10.3390/ijms23073707>
- Menke, A. F., Ismail, F. S., Dornmair, K., Cerina, M., Meuth, S. G., & Melzer, N. (2022). GABAA Receptor Autoantibodies Decrease GABAergic Synaptic Transmission in the Hippocampal CA3 Network. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(7), 3707. DOI: 10.3390/ijms23073707
- Montejo, M., Petit-Pedrol, M., Graus, F., & Dalmau, J. (2015). Espectro clínico y valor diagnóstico de los anticuerpos contra el complejo proteico asociado a canales de potasio. *Neurología*, 30(5), 295-301. DOI:10.1016/j.nrl.2013.12.007
- Moscato, E. H., Peng, X., Jain, A., Parsons, T. D., Dalmau, J., & Balice-Gordon, R. J. (2014). Acute mechanisms underlying antibody effects in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Annals of Neurology*, 76(1), 108–119. DOI: 10.1002/ana.24195
- Nutma, E., Willison, H., Martino, G., y Amor, S. (2019). Neuroimmunology – the past, present and future. *Clinical y Experimental Immunology*, 197(3), 278–293. DOI: 10.1111/cei.13279
- O'Connor, K., Waters, P., Komorowski, L., Zekeridou, A., Guo, C.-Y., Mgbachi, V. C., Probst, C., Mindorf, S., Teegen, B., Gelfand, J. M., Geschwind, M. D., Lennon, V., Pittock, S. J., & McKeon, A. (2019). GABAA receptor autoimmunity. *Neurology® Neuroimmunology y Neuroinflammation*, 6(3), e552. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000552
- Ohkawa, T., Satake, S., Yokoi, N., Miyazaki, Y., Ohshita, T., Sobue, G., Takashima, H., Watanabe, O., Fukata, Y., & Fukata, M. (2014). Identification and Characterization of GABA<sub>A</sub> Receptor Autoantibodies in Autoimmune Encephalitis. *The Journal of Neuroscience*, 34(24), 8151–8163. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4415-13.2014
- Pantoja-Ruiz, C., Santucci, C., Arenas, L., Casallas, L., & Castellanos, G. (2019). Autoimmune encephalitis: What has changed during the past 15 years? *Clinical and Experimental Neuroimmunology*, 10(4), 291–300. DOI: 10.1111/cen3.12536
- Petit-Pedrol, M., Armangue, T., Peng, X., Bataller, L., Cellucci, T., Davis, R., McCracken, L., Martínez-Hernández, E., Mason, W. P., Kruer, M. C., Ritacco, D. G., Grisold, W., Meaney, B. F., Alcalá, C., Sillevs-Smit, P., Titulaer, M. J., Balice-Gordon, R., Graus, F., & Dalmau, J. (2014). Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABAA receptor: A case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *The Lancet. Neurology*, 13(3), 276–286. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70299-0
- Pradhan, S., Das, A., Das, A., & Mulmuley, M. (2019). Antibody Negative Autoimmune Encephalitis- Does it Differ from Definite One?. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 22 (4), 401-408. DOI: 10.4103/aian.AIAN\_206\_19
- Qin, X., Yang, H., Zhu, F., Wang, Q., & Shan, W. (2021). Clinical Character of CASPR2 Autoimmune Encephalitis: A Multiple Center Retrospective Study. *Frontiers in Immunology*, 12, 652864. DOI:10.3389/fimmu.2021.652864
- Rutatangwa, A., Mittal, N., Francisco, C., Nash, K., & Waubant, E. (2020). Autoimmune Encephalitis in Children: A Case Series at a Tertiary Care Center. *Journal of Child Neurology*, 35(9), 591–599. DOI: 10.1177/0883073820923834
- Saint-Martin, M., Joubert, B., Pellier-Monnin, V., Pascual, O., Noraz, N., & Honnorat, J. (2018). Contactin-associated protein-like 2, a protein of the neuroligin family involved in several human diseases. *European Journal of Neuroscience*, 8(3), 1906-1923. DOI: 10.1111/ejn.14081
- Saiz, A., Blanco, Y., Sabater, L., González, F., Bataller, L., Casamitjana, R., Ramá-Torrentá, L., & Graus, F. (2008). Espectro de síndromes neurológicos asociados con anticuerpos de descarboxilasa de ácido glutámico: pistas de diagnóstico para esta asociación. *Cerebro*, 131(10), 2553-2563. DOI: 10.1093/brain/awn183
- Sakimoto, Y., Oo, P. M.-T., Goshima, M., Kanehisa, I., Tsukada, Y., & Mitsushima, D. (2021). Significance of GABAA Receptor for Cognitive Function and Hippocampal Pathology. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(22), 12456. DOI:10.3390/ijms222212456
- Sanabria-Sanchinel, A., Escobar-Pineda, E., Gramajo-Juárez, A., León-Aldana, J., & Lara-Girón, J. (2021). Encefalitis límbica autoinmune asociada a anticuerpos LGI1 con respuesta a rituximab. *Elservier*, 1(1), 98-100. DOI: 10.1016/j.neurop.2021.01.001
- Sánchez-Ordúz, L., Pérez-Larraya, G., Grisanti, F., Centeno, M., & Arbizu, J. (2020). Caspr2 antibody-associated limbic encephalitis: contribution of visual aided analysis of 18 F-FDG PET images using normal database comparison. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular*, 39(2), 92-95. DOI:10.1016/j.remnie.2019.11.003
- Sansing, L. H., Tüzün, E., Ko, M. W., Baccon, J., Lynch, D. R., & Dalmau, J. (2007). A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies. *Nature Clinical Practice Neurology*, 3(5), 291–296. DOI: 10.1038/ncpneuro0493
- Sarigecili, E., Cobanogullari, M. D., Komur, M., & Okuyaz, C. (2019). A rare concurrence: Antibodies against Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein and N-methyl-D-aspartate receptor in a child. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 28, 101–103. DOI: 10.1016/j.msard.2018.12.017
- Seery, N., Butzkueven, H., O'Brien, T. J., & Monif, M. (2022). Contemporary advances in anti-NMDAR antibody (Ab)-mediated encephalitis. *Autoimmunity Reviews*, 21(4), 103057. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2022.103057>
- Shekunov, J., Blacker, C. J., Vande Voort, J. L., Tillema, J. M., Croarkin, P. E., & Romanowicz, M. (2020). Immune mediated pediatric encephalitis - need for comprehensive evaluation and consensus guidelines. *BMC neurology*, 20(1), 44. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-1605-y>
- Shiwaku, H., Nakano, Y., Kato, M., & Takahashi, H. (2020). Detection of autoantibodies against GABAAR $\alpha$ 1 in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 216, 543–546. DOI: 10.1016/j.schres.2019.10.007
- Spatola, M., Petit-Pedrol, M., Simabukuro, M. M., Armangue, T., Castro, F. J., Barcelo Artigues, M. I., Julià Benique, M. R., Benson, L., Gorman, M., Felipe, A., Caparó Oblitas, R. L., Rosenfeld, M. R., Graus, F., & Dalmau, J. (2017). Investigations in GABAA receptor antibody-associated encephalitis. *Neurology*, 88(11), 1012–1020. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003713
- Steiner, I., Budka, H., Chaudhuri, A., Koskiniemi, M., Sainio, K., Salonen, O., & Kennedy, P. G. E. (2005). Viral encephalitis: A review of diagnostic methods and guidelines for management. *European Journal of Neurology*, 12(5), 331–343. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2005.01126.x
- Sun, Y., Qin, X., Huang, D., Zhou, Z., Zhang, Y., & Wang, Q. (2023). Anti-amphiphysin encephalitis: Expanding the clinical spectrum. *Frontiers in Immunology*, 14, 1084883. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1084883>
- Tanaka, K., Kawamura, M., Sakimura, K., & Kato, N. (2020). Significance of Autoantibodies in Autoimmune Encephalitis in Relation to Antigen Localization: An Outline of Frequently Reported Autoantibodies with a Non-Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(14), 4941. DOI: 10.3390/ijms21144941
- Temboury Molina, M.A., Ruiz-Franco, M.A., Palmi, I. & Villamor, R. (2016). Encefalitis límbica autoinmune en una niña con diabetes tipo I. Hallazgos clínicos y evolución. *Endocrinología y Nutrición*, 63(6), 308-310. DOI: 10.1016/j.endonu.2016.03.004
- Uy, C. E., Binks, S., & Irani, S. R. (2021). Autoimmune encephalitis: Clinical spectrum and management. *Practical Neurology*, 21(5), 412–423. DOI: 10.1136/practneurol-2020-002567
- Valle, D. A. do, Santos, M. L. S. F., Spinoza, M. J., Telles, B. A., Prando, C., & Cordeiro, M. L. (2021). GABAA receptor encephalitis associated with human parvovirus B19 virus infection: Case report. *Medicine*, 100(23), e26324. DOI: 10.1097/MD.00000000000026324
- Van Sonderen, A., Ariño, H., Petit-Pedrol, M., Leypoldt, F., Kötvélyessy, P., Wandinger, K., Lancaster, E., Wirtz, J., Schreurs, M., Sillevs, P., Graus, F., Dalmau, J., & Titulaer, M. (2016). The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease. *Neurology*, 87(5), 521-528. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002917
- Venkatesan, A., & Adatia, K. (2017). Anti-NMDA-Receptor Encephalitis: From Bench to Clinic. *ACS Chemical Neuroscience*, 8(12), 2586–2595. DOI: 10.1021/acscchemneuro.7b00319
- Wu, L., Cai, F., Zhuo, Z., Wu, D., Zhang, T., Yang, H., Fang, H., & Xiao, Z. (2023). CASPR2 antibody associated neurological syndromes in children. *Scientific Reports*, 13, 2073. DOI: 10.1038/s41598-023-28268-x
- Wu, P.-M., Teng, C.-K., Chou, Y.-Y., & Tu, Y.-F. (2021). Precocious puberty as a consequence of anti-NMDA receptor encephalitis in children. *Pediatrics and Neonatology*, 62(4), 361–368. DOI: 10.1016/j.pedneo.2021.03.004
- Zhang, T.-Y., Cai, M.-T., Zheng, Y., Lai, Q.-L., Shen, C.-H., Qiao, S., & Zhang, Y.-X. (2021). Anti-Alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionic Acid Receptor Encephalitis: A Review. *Frontiers in Immunology*, 12, 652820. DOI: 10.3389/fimmu.2021.652820
- Zhu, S., Noviello, C. M., Teng, J., Walsh, R. M., Kim, J. J., & Hibbs, R. E. (2018). Structure of a human synaptic GABA-A receptor. *Nature*, 559(7712), 67–72. DOI: 10.1038/s41586-018-0255-3
- Zuliani, L., Graus, F., Giometto, B., Bien, C. y Vincent, A. (2016). Central nervous system neuronal Surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition. *Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 83 (6), 638-645. DOI: 10.1136/jnnp-2011-301237