








Original

Encefalitis autoinmune por anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA): serie de casos en niños

Jessica Mariana Suárez Martínez¹, Clara Soto Zurita¹, Luis Alberto Aparicio Vera², Cynthia Florentín³, José Medina Barrios³, Jorge Vázquez³, Zoilo Morel⁴

1 Hospital para el Niño Poblano, Departamento de Neurología Pediátrica, Puebla, México
2 Hospital para el Niño Poblano, Departamento de Reumatología Pediátrica, Puebla, México
3 Instituto de Previsión Social, Hospital Central, Neurología Pediátrica, Asunción, Paraguay
4 Instituto de Previsión Social, Hospital Central, Reumatología Pediátrica, Asunción, Paraguay

RESUMEN

Fecha de envío

15/04/22

Fecha de aprobación

10/05/22

Palabras claves

Encefalitis autoinmune;
anticuerpos anti-NMDA,
niños, pediátricos

Autor para

correspondencia

Correo electrónico:
jesisu92@hotmail.com
(Jessica Suárez)

Se describe una serie de casos de pacientes pediátricos, con encefalitis autoinmune (EA) por anticuerpos contra el receptor N-metil-D- aspartato (NMDA), atendidos en hospitales de tercer nivel en México y Paraguay, y su evolución con inmunoterapia. Los síntomas predominantes fueron fiebre, trastornos del sueño, alucinaciones, discinesias, movimientos coreo-atetósicos, espasticidad, convulsiones y disautonomías. Los pacientes fueron tratados con inmunoglobulina humana y metilprednisolona como primera línea, y en algunos casos se requirió el uso de plasmaféresis y anti-CD20. El inicio oportuno de tratamiento se relacionó con una menor estancia hospitalaria y menor desarrollo de complicaciones. Se debe enfatizar el diagnóstico oportuno, implementando su identificación a partir del cuadro clínico, sustentando el diagnóstico con pruebas serológicas adecuadas y hallazgos en LCR, y de este modo favorecer el inicio de tratamiento temprano para reducir complicaciones y días de internación.

Autoimmune encephalitis due to antibodies against N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor: Case series in children

ABSTRACT

Keywords

Autoimmune enc-
phalitis; anti-NMDA
antibodies, children,
pediatric

We describe a case series of pediatric patients with autoimmune encephalitis (AE) due to antibodies against the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor, treated in tertiary hospitals in Mexico and Paraguay, and their evolution with immunotherapy. The predominant symptoms were fever, sleep disorders, hallucinations, dyskinesias, choreo-athetotic movements, spasticity, seizures, and dysautonomia. Patients were treated with IVIG and IV methylprednisolone as first line therapy. In some cases, use of plasmapheresis and anti-CD20 monoclonal antibodies was required. Timely treatment initiation was related to a shorter hospital stay and less development of complications. Timely diagnosis should be emphasized, implementing its identification based on the clinical picture and supporting the diagnosis with adequate serological tests and CSF findings, thus favoring the start of early treatment to reduce complications and days of hospitalization.

Corresponding author

Email:
zoiloma@hotmail.com
(Zoilo Morel)

INTRODUCCIÓN

La encefalitis autoinmune (EA) se define como el grupo de desórdenes neurológicos que incluyen síntomas conductuales, psiquiátricos, disautonomías, movimientos anormales y crisis epilépticas, en asociación con la producción de auto anticuerpos contra antígenos de membrana, antígenos neuro-sinápticos, antígenos intraneuronales y antígenos onconeuronales¹. La encefalitis autoinmune es posiblemente tan común como la encefalitis infecciosa, con una prevalencia estimada de 13,7/100 000 por año². La encefalitis por anticuerpos contra el receptor N-Metil-D-Aspartato (anti-NMDA) es considerada la más frecuente de las encefalitis autoinmune³. El diagnóstico se realiza con el cuadro clínico menor a 3 meses de evolución, electroencefalograma (EEG) anormal, estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) con pleocitosis o bandas oligoclonales, imágenes de desmielinización, y es definitivo con la presencia de anti-NMDA en LCR¹. Los corticoesteroides solos o combinados con inmunoglobulina endovenosa o plasmaféresis son seleccionados como tratamiento de primera línea; y el manejo con terapia anti-CD20 o ciclofosfamida como tratamiento de segunda línea³.

En este trabajo reportamos el diagnóstico, tratamiento y complicaciones de pacientes pediátricas diagnosticados con encefalitis auto inmune, contra el receptor N-Metil-D-Aspartato en dos hospitales latinoamericanos de tercer nivel, uno en México y otro en Paraguay.

OBJETIVO

Reportar los datos clínicos, hallazgos en LCR, tratamiento y evolución de pacientes pediátricos con encefalitis autoinmune por anti-NMDA, atendidos en el Hospital para el Niño Poblano, Puebla-México, y en el Hospital Central del Instituto de Previsión Social, Asunción-Paraguay, durante el periodo comprendido entre enero de 2019 y diciembre de 2021.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de encefalitis autoinmune por anti-NMDA, con historia clínica completa y paraclínicos. Se utilizó como criterio de inclusión el diagnóstico definitivo con base en la muestra de LCR con lectura de anti-NMDA positiva. Se excluyeron a los pacientes que no contaban con expediente completo, o estudios que no permitieran confirmar el diagnóstico.

SERIE DE CASOS

Se presentan once pacientes pediátricos, con diagnóstico de encefalitis autoinmune por anticuerpos contra receptor N-Metil-D-Aspartato (NMDA), 55% de ellos del sexo masculino, y 45% del sexo femenino, entre 2 y 15 años (media 6,5) (Tabla 1). Todos ellos previamente sanos, sin ninguna comorbilidad.

Cuadro clínico

Prácticamente la mitad de los casos inició con síntomas prodrómicos, con fiebre de bajo grado como síntoma inicial y en cuatro de ellos se indentificó antecedente de infección de vías respiratorias superiores. Casi la totalidad de ellos presentó alteraciones de conducta y cognición durante los primeros 15 días. El 82% de los pacientes presentó síntomas psiquiátricos, los más comunes fueron alucinaciones auditivas y visuales. El 45% presentó alteraciones de lenguaje (mutismo). El 91% presentó movimientos anormales, como discinesias, ataxia y rigidez. El 91% de ellos presentó crisis epilépticas. En el 36% de los casos, se presentaron síntomas autonómicos (desregulación de temperatura e inestabilidad de la tensión arterial) (Tabla 1).

Estudios auxiliares

En estudio de LCR, 82% se reportaron como agua de roca, 27% de ellos presentó pleocitosis, con predominio linfocitario; todos con cuantificación de proteínas

Tabla 1 Datos clínicos de pacientes pediátricos con Encefalitis autoinmune por anti-NMDA. n:11.

Paciente	Edad	Género	Síntomas Prodrómicos	Conducta/cognición	Psiquiátricos	Lenguaje	Movimientos anormales	Crisis convulsivas	Dis autonomías
1	14 años	Masc	-	+	+	-	+	+	+
2	2 años	Masc	+	+	+	-	+	+	+
3	5 años	Masc	+	+	+	+	+	+	-
4	2 años	Fem	+	+	-	-	+	-	-
5	8 años	Masc	+	+	+	-	+	+	-
6	9 años	Fem	+	+	+	+	+	+	+
7	4 años	Fem	-	-	-	-	+	+	-
8	5 años	Fem	-	+	+	+	+	+	+
9	4 años	Masc	-	+	+	+	+	+	-
10	15 años	Fem	-	+	+	+	+	+	-
11	3 años	Masc	-	+	+	-	-	+	-

Tabla 2 Resultados de estudio de líquido cefalorraquídeo. n:11.

Paciente	AC ANTI NMDA EN LCR	Células en LCR	Células en LCR	Diferencial celular de LCR	Glucosa	Proteínas	Panel viral. GRAM. Cultivo. Tinta china.
1	Positivo	58 cel/ campo	58 cel/ campo	93%Linfocitos 7% Monocitos	61 mg/dl	20 mg/dL	Negativos
2	Positivo	2 cel/ campo	2 cel/ campo	100%Linfocitos	78 mg/ dL	24 mg/dL	Negativos
3	Positivo	0 cel/ campo	0 cel/ campo	0 cel / campo	49 mg/dL	22 mg/dL	Negativos
4	Positivo	2 cel/ campo	2 cel/ campo	50%Linfocitos 50%Monocitos	61 mg/dL	12 mg/dL	Negativos
5	Positivo	15 cel/ campo	15 cel/ campo	85%Linfocitos 5% Neutrófilos 10%Monocitos	51 mg/dL	23 mg/dL	Negativos
6	Positivo	2 cel/ campo	2 cel/ campo	100% linfocitos	60mg/dl	20 mg/dL	Negativos
7	Positivo	2 cel/ campo	2 cel/ campo	0 cel / campo	51 mg/dL	55,5 mg/dL	Negativos
8	Positivo	0 cel/ campo	0 cel/ campo	0 cel/ campo	56 mg/dl	16,5 mg/dL	Negativos
9	Positivo	200 cel / campo	200 cel / campo	60% polimorfos/ 40% mononucleares	54 mg/dL	12 mg/dL	Negativos
10	Positivo	2 cel/ campo	2 cel/ campo	50% PMN / 50% MN	62 mg/dL	19 mg/dL	Negativos
11	Positivo	0 cel/ campo	0 cel/ campo	0 cel/ campo	55 mg/dl	14 mg/dl	Negativos

y valores de glucosa normales, descartándose causas infecciosas. En todos los casos, se confirmó la presencia de anticuerpos Anti-NMDA en LCR (Tabla 2).

Se realizó resonancia magnética de encéfalo en el 80% de los pacientes, de los cuales fueron patológicos en 5 casos, reportándose principalmente los siguientes cambios: alteración en la proporción de los picos de espectroscopia, hemimegalencefalia, alteración en la intensidad de afectación cortical y subcortical, hipointensidad en T1 e hiperintensidad en secuencias T2 y FLAIR.

Tratamiento

El intervalo entre el inicio de los síntomas y el inicio del tratamiento se encontró en un rango entre 7 días y 60 días (mediana 15 días). En todos los pacientes se aplicó tratamiento de primera línea con gammaglobulina humana intravenosa a una dosis de 2 gramos por kilo, simultáneamente con metilprednisolona a una dosis de 30 mg por kilo (máximo 1 gramo), durante 5 días, continuando con tratamiento inmunosupresor a base de prednisona y micofenolato o azatioprina según disponibilidad. En 7 casos no se observó mejoría después del tratamiento de primera línea, por lo que requirieron plasmaféresis y/o terapia anti-CD20 (Rituximab) a 375mg/m2 dosis semanal por 4 dosis o 750mg/m2 en

2 dosis separadas por intervalo de 15 días, y estos últimos presentaron mejoría después de 10 a 15 días de la primera dosis. (Tabla 3)

Al iniciar el tratamiento, los pacientes se encontraban con los síntomas descritos anteriormente, con mejoría del cuadro tras el tratamiento instaurado. Además del tratamiento inmunomodulador, recibieron tratamiento anticonvulsivante aquellos que presentaron crisis convulsivas (10/11 casos). En tres casos, se presentó apraxia de deglución en forma persistente, que requirió gastronomía para continuar con nutrición enteral. El resto de las complicaciones, como alteraciones conductuales, convulsiones, hemiparesia, mejoraron progresivamente con la inmunosupresión y fisioterapia coadyuvante.

DISCUSIÓN

La encefalitis aguda es un trastorno neurológico debilitante que se desarrolla como una encefalopatía rápidamente progresiva (menor a 6 semanas), causada por una inflamación cerebral; acompañada usualmente de signos de inflamación en LCR y hallazgos en la resonancia magnética (RM) que pueden ir desde la normalidad hasta anomalías extensas³⁻⁴.

Tabla 3 Cuadro comparativo sobre tratamiento y complicaciones en pacientes con Encefalitis autoinmune. n:11.

Paciente	Tratamiento 1ra línea	Intervalo de tiempo entre inicio de los síntomas e inicio de tratamiento.	Días de estancia hospitalaria	Tratamiento 2da línea	Complicaciones
1	Metilprednisolona + Inmunoglobulina	30 días	90 días	Anti-CD 20 (Rituximab)	Apraxia de la deglución
2	Metilprednisolona + Inmunoglobulina	30 días	14 días	No fue necesario	-
3	Metilprednisolona + Inmunoglobulina	30 días	44 días	No fue necesario	Apraxia de la deglución
4	Metilprednisolona + Inmunoglobulina	15 días	24 días	No fue necesario	-
5	Metilprednisolona + Inmunoglobulina	9 días	14 días	No fue necesario	-
6	Metilprednisolona + Inmunoglobulina	31 días	60 días	Anti-CD 20 (Rituximab)	Apraxia de la deglución
7	Metilprednisolona + Inmunoglobulina	15 días	24 días	Plasmaféresis	Convulsiones, Hemiparesia
8	Metilprednisolona + Inmunoglobulina	7 días	20 días	Plasmaféresis	Conductuales
9	Metilprednisolona + Inmunoglobulina	15 días	40 días	Plasmaféresis y Anti CD-20 (Rituximab)	Conductuales, Insomnio, Tetraparesia, Mov anormales
10	Metilprednisolona + Inmunoglobulina	60 días	120 días	Plasmaféresis	Conductuales, Convulsiones
11	Metilprednisolona + Inmunoglobulina	7 días	60 días	Plasmaféresis	Conductuales, Convulsiones

El concepto de encefalitis no infecciosa comenzó en la década de 1960 con la descripción de “encefalitis límbica” relacionada con cáncer subyacente, agregando el término “paraneoplásica”. En los años 80 y 90 se describieron anticuerpos antineuronales intracelulares que vinculaban los síndromes neurológicos con ciertos tipos de cáncer y los denominaron “anticuerpos onconeuronales”. Finalmente, en la década del 2000 se descubren anticuerpos antineuronales de superficie (5). La identificación de anticuerpos Anti-NMDA, data desde el 2007, cuando fueron descritos por primera vez en una mujer joven con síntomas psiquiátricos, hipoventilación y teratoma de ovario⁶. En estudios posteriores, se corroboró el incremento de pacientes pediátricos con encefalitis producida por este anticuerpo, sin asociación a tumores⁷. Actualmente va en aumento el reporte de esta enfermedad en la población pediátrica.

La EA se considera una de las causas más comunes de encefalitis aguda no infecciosa¹. La EA por Anti-NMDA es la segunda encefalitis inmunomediada más frecuente en niños después de la encefalomiелitis diseminada aguda que se presenta en pacientes <18 años en un 36-40% de los casos, y actualmente se considera en el diagnóstico diferencial de encefalitis infecciosa a cualquier edad⁶. Tanto en México como en Paraguay, no contamos con datos disponibles respecto a este padecimiento de forma específica², tampoco contamos con datos a nivel de población pediátrica.

La epidemiología de la enfermedad no está bien establecida en la población pediátrica. En un estudio previo realizado Erazo et al⁸, se reportó un predominio en pacientes de género masculino, con una edad de 1 a 16 años. En el caso de nuestra serie de casos encontramos también un leve predominio en el género masculino, con un rango de edad de 2 a 15 años.

La mayoría de estos anticuerpos de superficie han demostrado ser patógenos y se cree que median formas de encefalitis autoinmune que responden más a inmunoterapia y tienen menos asociación con los tumores⁴. Es de importancia comentar que dentro de nuestro grupo de pacientes, ninguno fue asociado a proceso oncológico, incluso a pesar de realizarse búsquedas intencionadas durante el abordaje de los mismos.

Los receptores NMDA son un subtipo de receptores ionotrópicos de glutamato que se expresan ampliamente en el sistema nervioso central (SNC). Desempeñan un papel importante en la transmisión excitadora, la plasticidad sináptica y la excito-toxicidad⁹⁻¹⁰. Como los NMDA afectan principalmente a las vías inhibitorias, un estado hipofuncional de los NDMA conduce a la desinhibición. Esto da como resultado síntomas que

reflejan un estado hiper-excitable, como psicosis y convulsiones que se observan en estos pacientes¹¹.

La encefalitis anti-NMDA a menudo está precedida por una fase prodrómica, en la que presentan fiebre, síntomas gastrointestinales o de vías respiratorias superiores o un catarro común^{1,4,6}. No está claro si una infección viral previa precipita la patogenia de la enfermedad o si este pródromo es parte intrínseco de la enfermedad¹². En la serie de casos que reportamos, la mayoría de los pacientes cursaron con fiebre, considerándose el principal síntoma prodrómico referido.

En unos pocos días, generalmente menos de 2 semanas, los pacientes desarrollan síntomas psiquiátricos, con ansiedad, insomnio, miedo, delirios, hiperreligiosidad, manía y paranoia como manifestaciones frecuentes; a veces se observa aislamiento social y comportamientos estereotipados¹³. Cabe señalar que en pacientes muy jóvenes (<12 años) los síntomas psiquiátricos y conductuales podrían limitarse a irritabilidad o hiperactividad y, por tanto, ser fácilmente desapercibidos⁶. Al comparar estos datos con los presentes en nuestra serie observamos que en los primeros 15 días de evolución, la mayoría de los pacientes presentó alteraciones de la conducta y cognición, movimientos anormales y convulsiones.

Entre los datos clínicos que también se han descrito, se incluye la afectación del habla, con alteración progresiva del lenguaje hasta presentar mutismo completo, se ha identificado en el 70 a 80% de los pacientes, y es más común en niños pequeños¹⁴. En nuestra serie de casos, encontramos menor frecuencia del mismo, con 45% de los casos. Muchos pacientes experimentan con frecuencia fluctuaciones en el estado mental que se asemejan al delirio¹³.

Al mismo tiempo, pueden aparecer una variedad de movimiento anormales, incluidos movimientos coreiformes y estereotipados¹⁵. Las discinesias faciales y orolinguales formaron parte de la descripción clásica de la enfermedad, pero las cohortes más grandes mostraron una variedad cada vez mayor de manifestaciones, que incluían distonía, catatonía, bradicinesia, coreoatetosis, opistótonos y crisis oculóginas⁶. En nuestra serie de casos observamos que las discinesias se presentaron en un 91% de los casos, principalmente en la segunda semana de evolución

Las convulsiones son frecuentes y a menudo son la primera pista que orienta hacia un trastorno que no es puramente psiquiátrico⁶. La actividad epiléptica puede llegar a ser refractaria y requerir múltiple tratamiento anticonvulsivo¹²⁻¹⁵. La evaluación con electroencefalo-

grama (EEG) es muy importante para distinguir entre actividad epileptiforme y movimientos anormales, para aplicar el tratamiento adecuado^{3,12}. En nuestros pacientes, el 91% de los casos presentó crisis epilépticas. Nuestros pacientes, específicamente el 36% de ellos presentaron inestabilidad autonómica manifestada como distermias y fluctuaciones en la presión arterial, sin embargo estas alteraciones también pueden incluir taquicardia o hiperventilación central¹⁶.

La recuperación a menudo es en dirección opuesta, ya que los últimos síntomas en aparecer son los primeros en resolverse. La recuperación puede llevar hasta 18 meses¹⁰⁻¹⁵.

La RM se encuentra normal en el 50% de los pacientes y en el otro 50% puede observarse hiperintensidad en señal T2 o FLAIR en el hipocampo, corteza cerebelosa o cerebral, regiones frontobasal e insular, ganglios basales, tronco encefálico y con poca frecuencia en la médula espinal^{3,6,15,17}. En esta serie, predominó el hallazgo normal de la RMN cerebral, pero en los que sí se observaron anomalías se describen alteración en la intensidad cortical y subcortical, con hipointensidad en T1, e hiperintensidad en secuencias de T2 y Flair.

En el electroencefalograma se puede encontrar actividad epileptiforme o patrones como delta brush con o sin actividad beta¹⁸.

El estudio del LCR es el estudio diagnóstico más importante³. Los hallazgos más importantes en LCR incluyen pleocitosis linfocítica de leve a moderada (Comúnmente de 20-200 células), hiperproteinorraquia y bandas oligoclonales positivas³⁻⁴. El diagnóstico definitivo se realiza con la presencia de anticuerpos Anti-NMDA en LCR¹. En nuestra serie de casos, todos los pacientes fueron positivos para anticuerpos Anti-NMDA en LCR.

El tratamiento para la EA por anti-NMDA no está estandarizado, sin embargo hasta el 80% de los pacientes responden a la inmunoterapia^{3,6}. A pesar de no existir acuerdo universal del tratamiento, se acepta que el tratamiento debe iniciarse con la sospecha de la enfermedad, con base en los datos clínicos y descartando causas infecciosas activas. De esta manera, es como se decidió iniciar el tratamiento en nuestro grupo de pacientes. En el año 2021, el grupo denominado "Autoimmune Encephalitis Alliance Clinicians Network" publicó recomendaciones³ para el tratamiento de primera línea en EA leve: inmunoglobulina humana y/o pulsos de esteroide a dosis altas y en EA severa: terapia combinada con inmunoglobulina humana y esteroides a dosis altas o plasmaféresis. Como tratamiento de segunda línea el

uso de anti CD20 (rituximab) o ciclofosfamida. Con tratamiento inmunosupresor de mantenimiento a base de prednisona y micofenolato³, sin embargo otros expertos también recomiendan el uso de azatioprina^{13,19}. En el caso de nuestros pacientes, independientemente de la gravedad de los síntomas, se inició como tratamiento de primera línea terapia combinada con metilprednisolona IV e inmunoglobulina humana IV. Fue necesario el uso de anti-CD 20 en tres pacientes, y plasmaféresis en cinco casos.

Es relevante comentar que los pacientes que cursaron con menor intervalo entre el inicio de los síntomas y el inicio de tratamiento, mostraron ausencia de complicaciones, con menor estancia intrahospitalaria, y aquellos con más días de hospitalización, requirieron terapia de segunda línea y presentaron complicaciones neurológicas.

Las limitaciones de este trabajo consisten en el pequeño número de casos y el carácter retrospectivo de investigación, sin embargo es el primer reporte con este número importante de pacientes en nuestro medio.

En conclusión, la encefalitis por autoanticuerpos anti-NMDA, es una entidad patológica poco estudiada en niños, actualmente existen pocos reportes de esta enfermedad en la población pediátrica latina. Es fundamental continuar con el reporte de estos casos para favorecer el estudio de las características clínicas y opciones terapéuticas en estos pacientes. El inicio oportuno de tratamiento se relacionó con una menor estancia hospitalaria y menor desarrollo de complicaciones.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de interés económico para este trabajo.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

LAHV, ZM participaron en la redacción del manuscrito, análisis e interpretación de los datos y aprobación del manuscrito. JMSM, ZS, CF, JM, JV participaron en la redacción del manuscrito, análisis e interpretación de los datos

BIBLIOGRAFÍA

1. Dutra LA, Abrantes F, Toso FF, Pedroso JL, Barsottini OGP, Hoftberger R. Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018 Jan;76(1):41-49. doi: 10.1590/0004-282X20170176.

2. García-Beristáin, JC, Barragán-Pérez, E, Choperena-Rodríguez, R, & Reyes-Cruz, G. Encefalitis autoinmune en pediatría. *Acta Pediatr Mex.* 2017;38(4):274-279.
3. Abboud H, Probasco JC, Irani S, Ances B, Benavides DR, Bradshaw M, et al. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021 Jul;92(7):757-768. doi: 10.1136/jnnp-2020-325300.
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 Apr;15(4):391-404. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9.
5. Erazo Torriceli R. Encefalitis autoinmunes. Receptor Anti-NMDA y nuevos inmunofenotipos. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2019; Vol.79(Supl. III):54-59.
6. Gastaldi M, Nosadini M, Spatola M, Sartori S, Franciotta D. N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: laboratory diagnostics and comparative clinical features in adults and children. *Expert Rev Mol Diagn.* 2018 Feb;18(2):181-193. doi: 10.1080/14737159.2018.1431124.
7. Irani SR, Bera K, Waters P, Zuliani L, Maxwell S, Zandi MS, et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain.* 2010 Jun;133 (Pt 6):1655-67. doi: 10.1093/brain/awq113.
8. Erazo R, González J, Quintanilla C, Devaud C, Gayoso C, Toledo X, et al. Encefalitis subaguda por anticuerpos anti receptor de N-metil-D-aspartato: Serie de 13 casos pediátricos. *Rev. chil. pediatr.* [Internet]. 2016 Dic [citado 2022 Mar 23];87(6):487-493.
9. Hunt DL, Castillo PE. Synaptic plasticity of NMDA receptors: mechanisms and functional implications. *Curr Opin Neurobiol.* 2012 Jun;22(3):496-508. doi: 10.1016/j.conb.2012.01.007.
10. Waxman EA, Lynch DR. N-methyl-D-aspartate receptor subtypes: multiple roles in excitotoxicity and neurological disease. *Neuroscientist.* 2005 Feb;11(1):37-49. doi: 10.1177/1073858404269012.
11. van Coevorden-Hameete MH, de Graaff E, Titulaer MJ, Hoogenraad CC, Sillevs Smitt PA. Molecular and cellular mechanisms underlying anti-neuronal antibody mediated disorders of the central nervous system. *Autoimmun Rev.* 2014 Mar;13(3):299-312. doi: 10.1016/j.autrev.2013.10.016.
12. Newman MP, Blum S, Wong RC, Scott JG, Prain K, Wilson RJ, Gillis D. Autoimmune encephalitis. *Intern Med J.* 2016 Feb;46(2):148-57. doi: 10.1111/imj.12974.
13. Zuliani L, Nosadini M, Gastaldi M, Spatola M, Iorio R, Zoccarato M, et al. Management of antibody-mediated autoimmune encephalitis in adults and children: literature review and consensus-based practical recommendations. *Neurol Sci.* 2019 Oct;40(10):2017-2030. doi: 10.1007/s10072-019-03930-3.
14. Cellucci T, Van Mater H, Graus F, Muscal E, Gallentine W, Klein-Gitelman MS, et al. Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020 Jan 17;7(2):e663. doi: 10.1212/NXI.0000000000000663.
15. 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 Feb;12(2):157-65. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70310-1. Epub 2013 Jan 3. PMID: 23290630; PMCID: PMC3563251.
16. Lim JA, Lee ST, Moon J, Jun JS, Kim TJ, Shin YW, et al. Development of the clinical assessment scale in autoimmune encephalitis. *Ann Neurol.* 2019 Mar;85(3):352-358. doi: 10.1002/ana.25421.
17. Scheer S, John RM. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis in Children and Adolescents. *J Pediatr Health Care.* 2016 Jul-Aug;30(4):347-58. doi: 10.1016/j.pedhc.2015.09.004.
18. Steriade C, Moosa ANV, Hantus S, Prayson RA, Alexopoulos A, Rae-Grant A. Electroclinical features of seizures associated with autoimmune encephalitis. *Seizure.* 2018 Aug;60:198-204. doi: 10.1016/j.seizure.2018.06.021.
19. Dale RC, Gorman MP, Lim M. Autoimmune encephalitis in children: clinical phenomenology, therapeutics, and emerging challenges. *Curr Opin Neurol.* 2017 Jun;30(3):334-344.