

Las diferentes facetas de la encefalitis autoinmune

The different facets of autoimmune encephalitis

Viviana Torres-Ballesteros (1), Diana Murcia- Rojas (2), Manuela Ochoa-Urrea (3), Juliana Vargas-Osorio (4), Oscar Bernal-Pacheco (5), Josué Moreno Moreno (6)

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La encefalitis autoinmune es causada por mecanismos inmunes antineuronales, su presentación clínica es heterogénea, los criterios clínicos y paraclínicos disponibles orientan el abordaje, sin embargo, el reto ocurre cuando no hay autoanticuerpos detectables en suero o líquido cefalorraquídeo (LCR).

METODOLOGÍA: Reportamos cuatro casos destacando la variabilidad de las manifestaciones clínicas, que ante la ausencia de anticuerpos (negativos finalmente en tres de los casos) fueron tratados con inmunoterapia con buena respuesta.

CONCLUSIÓN: En sitios donde no se dispone de medición de anticuerpos de manera expedita, o a pesar de ser estos negativos, ante la sospecha clínica, apoyado de estudios de LCR, resonancia magnética nuclear y registro electroencefalográfico, se sugiere iniciar inmunoterapia temprana, usualmente dando lugar a reversibilidad del trastorno neurológico.

PALABRAS CLAVE:Autoinmune. Diagnóstico. Discinesias. Encefalitis. Epilepsia. Síntomas conductuales (DeCS)

SUMMARY

INTRODUCTION: Autoimmune encephalitis is caused by antineuronal immune mechanisms, its clinical presentation is heterogeneous, clinical and paraclinical criteria guide the approach, however, the challenge occurs when there are no detectable autoantibodies in serum or cerebrospinal fluid.

METHODOLOGY: We report four cases that highlight the variability of clinical manifestations, which in the absence of antibodies (finally negative in three of the cases) were treated with immunotherapy with good response.

CONCLUSION: In places where antibody measurement is not available expeditiously, or despite it being negative, given clinical suspicion, supported by CSF studies, magnetic resonance imaging and electroencephalographic recording, it is suggested to start early immunotherapy, usually resulting in the reversibility of the neurological disorder.

KEYWORDS:Autoimmune Diagnosis. Dyskinesias Encephalitis. Epilepsy. Behavioral symptoms (MeSH) .

(1) (2) (3) Médica Residente Neurología, Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.

(4) Médica Neuróloga, sub especialista en epilepsia. Hospital Militar Central. Bogotá, Colombia.

(5) Médico Neurólogo, sub especialista en Movimientos anormales. Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia

(6) Médico Interno. Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia.

INTRODUCCIÓN

La encefalitis autoinmune es una de las causas más comunes de encefalitis aguda no infecciosa, inmunomediada en 20 a 41% de los casos según lo reportado en diferentes cohortes (1,2). El diagnóstico en la práctica clínica es un desafío puesto que los resultados de anticuerpos no están siempre disponibles, las pruebas negativas no excluyen el diagnóstico y el debut y la evolución clínicas son muy variadas (3). El diagnóstico se orienta a partir de las manifestaciones clínicas, la presencia de biomarcadores, los paraclínicos que descartan otras probables causas. En nuestros casos la presentación clínica se manifiesta con epilepsia, fluctuaciones de conciencia, cambios comportamentales y afectivos, movimientos anormales y alteración autonómica. Encuadrar esta variabilidad resulta fundamental para sospechar, diagnosticar y realizar estudios complementarios que lleven oportunamente a la confirmación y tratamiento dirigido y a continuar los estudios para el probable origen primario.

Caso 1

Un hombre de 64 años consultó por dos meses de vértigo e inestabilidad para la marcha, seguido de estado epiléptico focal y deterioro de la conciencia hasta llevarlo a estupor. La resonancia magnética (RM) cerebral mostró reacción inflamatoria en el lóbulo temporal derecho con extensión al lóbulo frontal (figura 1), y el líquido cefalorraquídeo (LCR) hiperproteínoorraquia y pleocitosis linfocitaria con PCR para virus Epstein Barr y herpes negativos. Por considerarse inicialmente de probable etiología viral, recibió manejo con aciclovir presentando ligera mejoría clínica. Posteriormente presentó fluctuaciones del estado de conciencia

y compromiso conductual. Se realizó biopsia cerebral con áreas aisladas de infiltrado inflamatorio linfocítico de patrón reactivo con células T CD3 y CD5, y células B CD20. Este hallazgo, más anticuerpos antiNMDA (N- metil- D- aspartato) positivos detectados en LCR soportaron el diagnóstico de encefalitis límbica de origen autoinmune. Tras la administración de metilprednisolona con escasa mejoría, por lo que se inició inmunoglobulina G, recuperó el nivel de conciencia y resolvieron las alteraciones comportamentales y focales, sin secuelas.

Caso 2

Un adolescente de 16 años debutó de forma aguda con insomnio, agresividad, ideación paranoide, alucinaciones visuales y auditivas, con LCR normal, enfocado como primer episodio psicótico agudo de difícil manejo. Fue tratado con risperidona (6mg en total), haloperidol (20mg totales), midazolam (20mg en 24 horas) y pipotiazina depósito 50 mg con posterior taquicardia, fiebre, leucocitosis, elevación de creatinina quinasa (1896 mg/dl) y una convulsión tónica clónica generalizada. Si bien se consideró como síndrome neuroléptico maligno (SNM), la RM cerebral mostró hiperintensidad cortical en secuencia T2 temporal izquierda (figura 2), con anti NMDA, herpes virus, perfil autoinmune y paraneoplásico negativos. No respondió a aciclovir, con respuesta parcial a inmunoglobulina G (IGIV), con control de movimientos anormales pero con persistencia de compromiso mental. A los 10 días de inicio de los síntomas cursó con estado epiléptico super-refractario que resolvió tras la realización de recambios plasmáticos, con recuperación completa después de tres meses de rehabilitación.

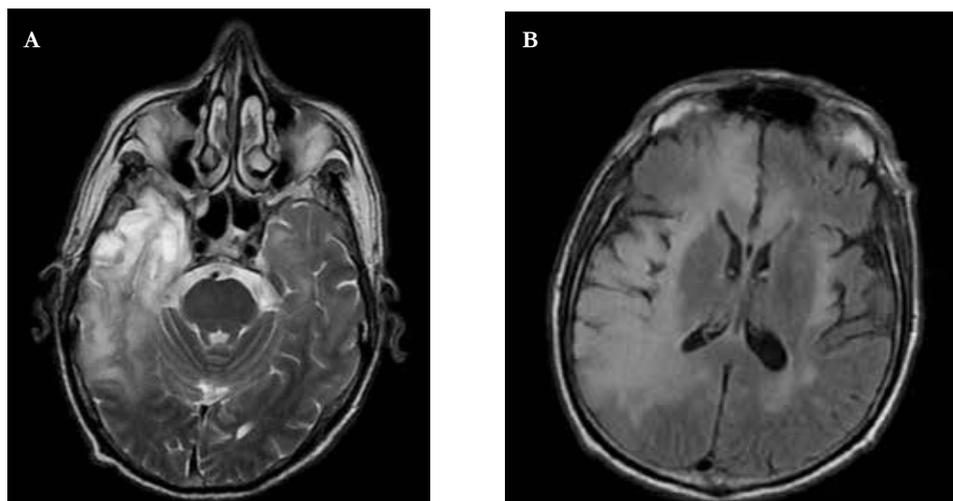


Figura 1. Caso 1 Corte axial de RMN en secuencia T2 (A) y FLAIR (B) hiperintensidad temporal y parietal derecha con edema perilesional.

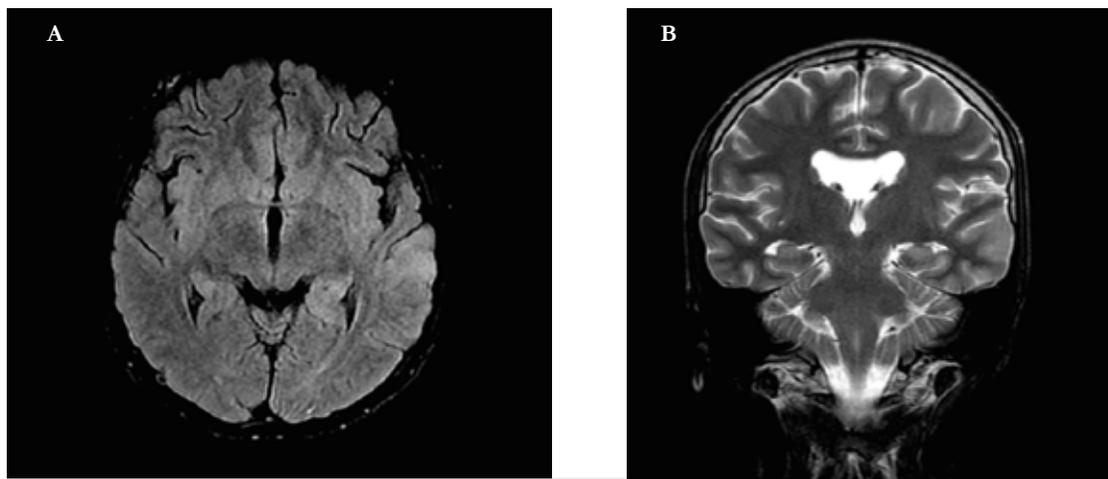


Figura 2. Caso 2. Corte axial de RMN en secuencia FLAIR (A) y Coronal en T2 (B), hiperintensidad temporal izquierda.

Caso 3

Una mujer de 45 años, con antecedente de adenoma de parótida benigno, cursó con cefalea, fallas en orientación espacial y de memoria a corto plazo, de un mes de evolución, seguido de apatía, llanto fácil e ideas de minusvalía. A los dos meses del inicio del cuadro presentó crisis focales que iniciaron con quejido, piloerección del hemicuerpo izquierdo indicando compromiso disautonómico, seguido de crisis tónico-clónica bilateral de difícil control configurando un estado epiléptico controlado con benzodiacepina y ácido valproico. Así mismo, presentó posturas distónicas facio-braquiales derechas sin correlación en EEG. En RM cerebral se observaron hiperintensidades T2 temporales mesiales bilaterales (figura 3) con PCR para virus del herpes simple (VHS) negativa. Pesquisa paraneoplásica negativa. Los síntomas mejoraron y las crisis cedieron tras la administración de 2g de inmunoglobulina en cinco días, con fallas seculares en memoria de trabajo.

Caso 4

Un hombre de 84 años debutó con cefalea, alucinaciones visuales, pensamiento incoherente y pérdida del control de esfínteres. LCR con pleocitosis linfocitaria y RM con lesiones hiperintensas en T2 en regiones frontales mediales bilaterales, frontal basal izquierda e ínsulas bilaterales. Presentó deterioro con agitación psicomotora y rápido declive en lenguaje y memoria a pesar de tratamiento antiviral y antibiótico, con episodios de fluctuación del estado de conciencia, llegando al coma y relacionando mejoría al aplicarse bolos de corticoides y deterioro progresivo posteriormente. Dentro de los estudios se encontraron descargas de punta-onda lenta fronto-temporales izquierdas en EEG

y con progresión imagenológica de lesiones. En búsqueda de una etiología de encefalitis posiblemente paraneoplásica o autoinmune se amplió pesquisa, encontrándose lesión plantar de la cual se tomó biopsia confirmándose sarcoma de Kaposi clásico maculonodular.

DISCUSIÓN

Definición

La encefalitis autoinmune tiene una incidencia estimada de 0,8 por 100.000 (4) y se caracteriza por la reacción autoinmune en el sistema nervioso central por acción de anticuerpos antineuronales (intracelulares o de superficie), que se correlacionan con manifestaciones clínicas específicas, incluyendo alteración del estado de conciencia, trastornos psiquiátricos, movimientos anormales, disautonomías, estatus epiléptico entre otros (tablas 1 y 2)

Dada la variabilidad clínica, en su inicio puede confundirse con múltiples causas, incluyendo inicio agudo de psicosis, infecciones del sistema nervioso, vasculitis, disautonomías primarias y secundarias, entre otras (tabla 3.)

En cuanto a su fisiopatología, si bien no está del todo dilucidada, se sabe que tiene una base multifactorial donde intervienen tanto factores genéticos como medioambientales (5). A lo largo de los años, se han caracterizado autoanticuerpos asociados con encefalitis autoinmune y en un amplio modo se han identificado dos tipos diferentes: contra dominios extracelulares de antígenos específicos de la neuroglia (antígenos de la superficie celular): AMPAR, CASPR2, DPPX, GABA, Gly α R, IgLON5, mGluR1, mGluR5, NMDAR, VGKC, VGCC y de ubicación extracelular: LGI-1 (6) y otros contra antígenos en las células

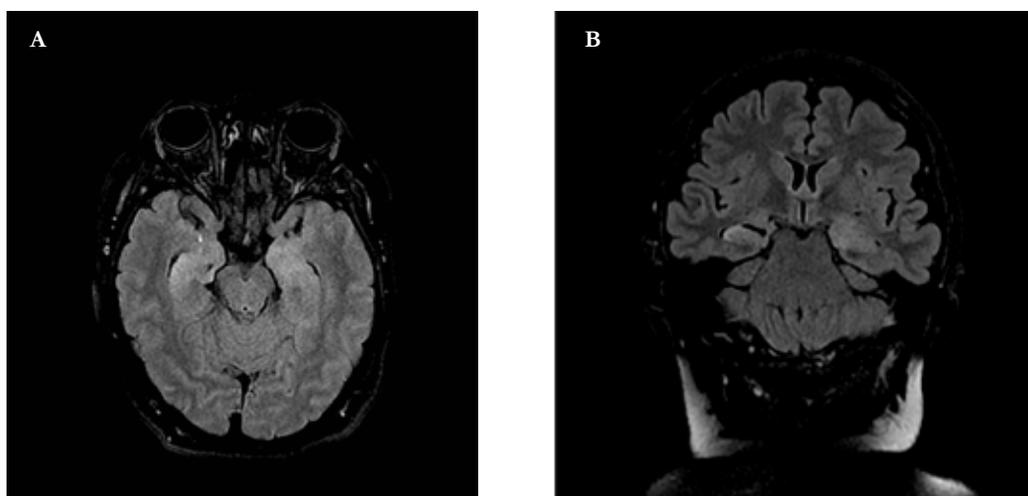


Figura 3. Caso 3. Corte axial de RMN en secuencia FLAIR (A) y Coronal FLAIR en el que destaca hiperintensidad bitemporal de predominio izquierda.

Tabla 1. Descripción de las características clínicas, las pruebas diagnósticas, tratamiento y posible Ac relacionado en nuestros pacientes con sospecha de Encefalitis Autoinmune.

Caso	Síntomas de presentación y síndromes asociados.	LCR	Neuroimagen (Localización)	EEG	Rta al tratamiento inmunomodulador	Asociación con tumor	Posible Ac relacionado
1	Fluctuaciones del estado de conciencia, compromiso conductual, Estatus focal	hiperproteino- rraquia Pleocitosis linfocitaria	Lóbulo temporal derecho frontal	Actividad delta continua frontotempo- ral derecha	Metilprednisolona e inmunoglobulina	Encefalitis límbica	NMDA (Positivo)
2	Heteroagresividad, ideación paranoide, alucinaciones, SNM, estatus superrefractario	Normal	Temporal Izquierdo	Trastorno cerebral difuso	Plasmáferesis	Negativo	NMDA, AMPA GABA, LGI1 VGKC
3	Déficit de memoria, confusión, estatus epiléptico, apatía	Normal	Bitemporal	Normal	Inmunoglobulina	Negativo	NMDA, AMPA GABA, LGI1 GAD
4	Confusión, fluctuación de conciencia, alucinaciones	Pleocitosis linfocitaria	frontal medial bila- teral y frontal basal izquierda con exten- sión a las ínsulas de forma bilateral	Punta onda - frontotempo- ral izquierda	Metilprednisolona	Sarcoma de kaposi	AMPA, GABA

Tabla 2. Otros síntomas asociados con los Acs específicos (39).

Inestabilidad de la marcha, debilidad muscular	Linfoma Hodgkin, CPCP	DNER(Tr), mGluR1, VGCC
Rigidez Muscular y espasmos	Mama, CPCP, timoma, pulmón, linfoma hodgkin	Antifisina, Receptor glicina.
Parasomnia, síndrome bulbar, parálisis supranuclear progresiva-like, corea	No disponible	IgLONs
Letargia, trastorno del movimiento, psicosis, agitación, ataxia	No disponible	Receptor Dopamina 2
Crisis distónicas faciobraquiales,	Timoma	LG11
Deficits de Memoria, confusión	Linfoma Hodgkin	mGluRS
Diarrea, pérdida de peso	Linfoma	DPPx
Disfunción cognitiva, crisis epilépticas, dolor neuropático, neuromiotonía, ataxia cerebelosa	Timoma	CASPR2

AMPA: ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico; CASPR2: contactin-associated protein-like 2; CPCP: carcinoma pulmonar de célula pequeña; DNER: delta/notch-like epidermal growth factor-related receptor; DPPX: dipeptidyl-peptidase-like protein-6; GABAA: ácido γ -aminobutírico tipo A tipo B; GAD: Acido Glutámico Decarboxilasa LG11: proteína rica en leucina inactivadora de gliomasmGluR: receptor metabotrópico del glutamato; NMDA: N-metil-D-aspartato; VGCC: complejo del canal de calcio dependiente de voltaje VGKC: complejo del canal de potasio dependiente de voltaje LCR: Líquido Cefalorraquídeo; EEG: Electroencefalograma.

Tabla 3. Hallazgos a considerar en el diagnóstico diferencial de encefalitis autoinmune (23)

Diagnóstico	Tiempo evolución	Leucocitos (LCR)	Proteínas (LCR)	Resonancia Magnética RMN
Encefalitis autoinmune	Días a semanas	<100	Moderada	Lesiones específicas inflamatorias
Encefalitis Infecciosa	Horas a semanas	100-1000	Moderada- alta	Anormalidades específicas
Enfermedad Neurodegenerativa	Meses a años	Normal	Normal	Atrofia
Psiquiátrica primaria	Semanas a meses	Normal	Normal	Normal o cambios no específicos
Encefalopatía no encefalítica	Días a semanas	Normal a moderado	Normal a elevación moderada	Normal o cambios no específicos

neuronales: AGNA, ANNA, CRMP-5. GAD-65, GFAP, anti-Ma, PCA, que guardan estrecha relación con síndromes paraneoplásicos clásicos con una respuesta no muy adecuada frente a la inmunoterapia. (7,8)

La característica que más resalta en los antígenos descritos en primer lugar es su rápida accesibilidad a todos los componentes del sistema inmune (6), facilitada a su vez por una alteración en la homeostasis de la barrera hematoencefálica (BHE). Si bien existe una producción intratecal de autoanticuerpos, se ha evidenciado el paso de estos a través de una BHE permeada, asociado además a infiltración no controlada de linfocitos B. Lo anterior se ha identificado a través de ensayos de metilación de ADN de todo el genoma que los genes S100A6 promueven la penetración

del linfocito B a la capa endotelial de la BHE (9). En un estudio realizado en 68 pacientes con encefalitis autoinmune se evaluó el índice de CD4/CD8+ con citometría de flujo encontrando que una proporción más baja de células T CD4 / 8 + en el LCR se asocia con una disfunción de la BHE (10), y adicionalmente que moléculas inflamatorias como IL-1 β , FNT- α , CCL-2 y la IL-17A juegan un papel importante en la disregulación inflamatoria generando disrupción de las uniones celulares, expresión de metaloproteasas y activación de receptores tipo Toll (TLRs) (11). Se ha demostrado un vínculo directo entre la infección y la encefalitis autoinmune, como es el caso de pacientes con encefalitis por VHS, en los que se puede presentar recurrencia de deterioro neurológico hasta un 10-25% y el tratamiento antiviral no es efectivo, sin

embargo, el manejo inmunomodulador produce mejoría clínica. Hasta 64% de estos pacientes desarrollan anticuerpos NMDAR en suero o LCR, por lo que se debe considerar la posibilidad de encefalitis autoinmune postinfecciosa en pacientes con síntomas recurrentes, como el primer caso presentado, en quien se presentó leve mejoría clínica con el manejo con aciclovir con un posterior deterioro. (40)

Otro aspecto a resaltar es el componente maligno subyacente causado por la respuesta inmune contra los antígenos neuronales expresados por los tumores (6) donde si bien los autoanticuerpos contra antígenos de superficie se relacionan más con patología idiopática, en casos como NMDA puede presentarse hasta un 50% de síndromes paraneoplásicos. En contraparte autoanticuerpos contra agentes intracelulares como: Hu, Ri, CV2/CRMP5, Ma2 son altamente sugestivos de un síndrome paraneoplásico, por lo que debe buscarse la malignidad subyacente, donde clásicamente se encuentra carcinoma pulmonar (de pequeñas células principalmente), tumores de células germinales y timomas (12)

Manifestaciones clínicas

En cuanto a los síntomas psiquiátricos, suelen ser las principales manifestaciones en dos terceras partes de los pacientes con encefalitis autoinmune confirmada. Estos pacientes son usualmente evaluados y manejados en instituciones psiquiátricas sin recibir un diagnóstico y tratamiento dirigido para encefalitis autoinmune. Los síntomas incluyen cambios comportamentales agudos (56%), alucinaciones visuales y auditivas, confusión y agresión (18%), ideas paranoides (17%), depresión (13%), catatonía (10%), mutismo (8%) y anorexia (1%) (13). En un estudio con seguimiento a tres años después del tratamiento, 50% de los pacientes continuaban con síntomas psiquiátricos (14). Aunque esta presentación es muy sugestiva de encefalitis anti-NMDAR, también se puede presentar en anti-AMPA y anti-GABA-B-R(15). Retrospectivamente en 111 pacientes con diagnóstico de encefalitis autoinmune, 52 cursaron con SNM. Kiani y cols. presentaron dos pacientes con autismo y discapacidad intelectual, con encefalitis antiNMDA asociada a catatonía maligna, alteración de conciencia, inestabilidad autonómica, mutismo, rigidez y posturas anormales que se pueden confundir con SNM; ambas condiciones pueden cursar con leucocitosis y elevación de la CK (16) Esto sugiere una posible relación patofisiológica entre SNM, catatonía maligna y encefalitis autoinmune, y se propone una alteración en la señalización de los receptores neuronales NMDA, que modifica a su vez al receptor dopaminérgico por medio de interacción directa entre el receptor y la cascada de señalización intracelular (17). También se ha postulado una interacción entre la proteína LGI1 y el sistema glutaminérgico como factor común (18).

En nuestros casos la respuesta a la inmunoterapia orientó hacia una etiología autoinmune de la encefalitis, a pesar de que en 3 de 4 casos los anticuerpos antiNMDA fueron negativos. La presentación con síntomas neuropsiquiátricos como la característica principal sugiere la presencia de anticuerpos contra el complejo del canal de potasio dependiente de voltaje (VGKC) (19).

La epilepsia, en especial del lóbulo temporal, es otra manifestación que afecta hasta 26% acorde a una serie de 84 pacientes con epilepsia del lóbulo temporal de inicio tardío, en quienes se identificó encefalitis autoinmune en el 27%; de este último grupo 26% fue paraneoplásica (20). Los blancos neuronales más comunes son: el receptor NMDA, el receptor AMPA (α -amino-3-hidroxil-5-metil-4-isoxazolpropionato), el receptor GABA A y B (ácido gamma amino butírico) y LGI1 (proteína rica en leucina inactivadora de gliomas) y antígenos neuronales intracelulares como el GAD (ácido glutámico decarboxilasa) (21).

Los movimientos anormales tipo distonías faciobraquiales, como en nuestro tercer caso, son característicos de encefalitis por LGI1; incluso pueden preceder la enfermedad meses antes (22), usualmente se asocian a deterioro cognitivo progresivo así como a síntomas disautonómicos (23) por afección de los sistemas dopaminérgico, adrenérgico y colinérgico, asociándose también a una peor respuesta y pronóstico (24). Si bien no fue el caso de nuestra paciente ante dichas características clínicas se deberá contemplar la solicitud específica del anticuerpo según la manifestación. Para este grupo se prefiere el tratamiento específico de la neoplasia o terapia inmunosupresora. Como segunda línea se puede incluir rituximab y ciclofosfamida (25).

La relación causal entre encefalitis autoinmune y sarcoma de Kaposi causado por el herpes virus humano 8 (HVH8) no pudo ser comprobada en el cuarto caso, sin embargo se han descrito series de casos de metástasis intracraneales de sarcoma de Kaposi visceral (26), de leucoencefalopatía multifocal progresiva (27) y linfoma primario de sistema nervioso central asociados a HVH8. La relación entre el virus HVH8 y autoinmunidad no está completamente dilucidada pero en la enfermedad de Castelman (28) la autoinmunidad secundaria a HVH8 y la introducción de su ADN en las células blancas crea sobreexpresión de dicha proteína cuyo material para transcripción se encuentra en el ADN viral y al generar esta proteína, se comportaría como una citoquina activadora de linfocitos B, estimulando la producción de autoanticuerpos soportándose aún más la teoría autoinmune dada la mejoría con el manejo inmunomodulador (29).

De acuerdo con el algoritmo diagnóstico de Dalmau y Graus, todos nuestros pacientes cumplen con el diagnóstico clínico de encefalitis autoinmune posible (30), dado el inicio subagudo (progresión en menos de 3 meses), fluctuación

del estado de conciencia, síntomas psiquiátricos, fallas de memoria, signos de focalización neurológica, convulsiones, en algunos con pleocitosis en LCR y el EEG con actividad epiléptica en los lóbulos temporales (evidenciado solo en uno de nuestro casos con actividad frontotemporal) junto con las anormalidades en resonancia en secuencias con información T2 altamente restringidas a los lóbulos temporales mesiales (30).

Los hallazgos en el LCR pueden ser anormales en 79% de los casos descritos en la literatura (31). Las características más frecuentes son: pleocitosis linfocitaria (90%), hiperproteíorraquia (33%) y presencia de bandas oligoclonales (25%) (32), sin embargo, estos son hallazgos inespecíficos (33). El LCR puede encontrarse normal lo que no descarta la enfermedad y debe estudiarse como una etiología probable (34). Respecto al EEG los patrones periódicos o rítmicos, las convulsiones y el estado epiléptico refractario de nueva aparición confieren un mayor riesgo de mal resultado, independientemente del subtipo de encefalitis autoinmune. (35)

Para realizar un diagnóstico definitivo es necesaria la detección de anticuerpos contra proteínas sinápticas, de superficie celular u onconeurales, sin embargo, en un análisis retrospectivo multicéntrico en el que se aplicaron pruebas para detección de anticuerpos neuronales en 118 pacientes que cumplían criterios clínicos para encefalitis autoinmune se concluyó que aquellos con anticuerpos positivos y negativos mostraban un perfil similar en término de frecuencia de tumor. Los pacientes con anticuerpos negativos fueron el fenotipo más común; la manifestación clínica más frecuente fueron crisis; 60% respondieron a la terapia, sin embargo la ausencia de anticuerpos positivos implicó un retraso en el inicio de la terapia de primera línea, lo que se asociaba a pobre respuesta y peor pronóstico (36). Este hallazgo se soporta en reportes que muestran que 44% de los pacientes que responden a la terapia inmunosupresora tienen encefalitis autoinmune con anticuerpos no detectables (30).

TRATAMIENTO

Los corticosteroides, la IGIV o la plasmaféresis son opciones de primera línea, y en caso de falla, pero con alta sospecha o con componente inmune comprobado puede requerirse una terapia de segunda línea, como rituximab, ciclofosfamida o micofenolato, así como en aquellos casos refractarios o que tienen recaídas recurrentes (37). El uso temprano del tratamiento de inmunoterapia impacta en los desenlaces, por lo que no debe retrasarse su inicio con tasas de éxito cercanas a 80%, apoyando así la impresión diagnóstica de encefalitis autoinmune. Se requieren estudios adicionales para establecer la terapia a largo plazo del inmunomodulador. (31,38)

CONCLUSIÓN

La presentación clínica en la encefalitis autoinmune es muy variada, por lo que la aproximación diagnóstica se basa en el cuadro clínico encefalítico de inicio subagudo apoyado en hiperintensidades T2 en RM, alteraciones en EEG y hallazgos en LCR. Si bien la detección de anticuerpos antineuronales específicos confirma el diagnóstico, estos son negativos en más de la mitad de los casos. Dado que la respuesta al tratamiento también es similar en ambos grupos, comenzar la inmunoterapia en un paciente que presenta síntomas sugestivos de encefalitis autoinmune, al tiempo que descarta otros imitadores comunes, es una prioridad en el abordaje evitando retrasarse el inicio del tratamiento, lo que llevaría a un peor desenlace, deterioro progresivo y peor pronóstico

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Granerod J, Ambrose HE, Davies NWS, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: A multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(12):835-44.
2. Gable M, Glaser C. Anti-N-Methyl-D-Aspartate receptor encephalitis appearing as a new-onset psychosis: Disease course in children and adolescents within the California Encephalitis Project. *Pediatr Neurol*. 2017;72:25-30.
3. Affan M, Madani S, Osman G, Alsrouji O, Schultz L, Cerghet M. Clinical presentation and treatment of autoimmune encephalitis: single center cohort study of 47 cases. *Neurology*. 2018;90(15 supplement):P5.387.
4. Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR et al. 2018;83(1):166-177. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol*.
5. Zhao J, Guan H, Zhang J, Wang C, Xu X, Zhang Y, et al. Coexistence of autoimmune encephalitis and other systemic autoimmune diseases. *Front Neurol*. 2019;10(1142).
6. Alexopoulos H, Dalakas MC. The immunobiology of autoimmune encephalitis. *J Autoimmun*. 2019 Nov;104:102339.
7. Giordano A, Fazio R, Gelibter S, Minicucci F, Vabanesi M, Anzalone N, et al. Diagnosing autoimmune encephalitis in a real-world single-centre setting. *J Neurol*. 2019;1-12.

8. Netravathi M. Seronegative autoimmune encephalitis: A diagnostic and therapeutic dilemma. *Ann Indian Acad Neurol.* 2019;22(4):369-370.
9. Tsai M, Lin C, Tsai K, Lin M, Ho C, Lu Y, et al. S100A6 promotes B lymphocyte penetration through the blood - brain barrier in autoimmune encephalitis. *Front Genet.* 2019;10(November):1-9.
10. Hansen N, Schwing K, Önder D, Widman G, Leelaarporn P, Prusseit I, et al. Low CSF CD4 / CD8 + T-cell proportions are associated with blood - CSF barrier dysfunction in limbic encephalitis. *Epilepsy Behav.* 2020;102:1-6.
11. Wesselingh R, Butzkueven H, Buzzard K, Tarlinton D. Innate immunity in the central nervous system : A missing piece of the autoimmune encephalitis puzzle ? *Front Immunol.* 2019 Sep 10;10:2066.
12. Behrman S, Lennox B. Autoimmune encephalitis in the elderly : who to test and what to test for. *Evid Based Ment Health.* 2019;22:172-6.
13. Herken J, Prüss H. Red flags: Clinical signs for identifying autoimmune encephalitis in psychiatric patients. *Front Psychiatry.* 2017;8(FEB):1-9.
14. Sarkis RA, Nehme R, Chemali ZN. Neuropsychiatric and seizure outcomes in nonparaneoplastic autoimmune limbic encephalitis. *Epilepsy Behav.* 2014;39:21-5.
15. Hoftberger R, Titulaer MJ, Sabater L, Dome B, Rozsas A, Hegedus B, et al. Encephalitis and GABAB receptor antibodies: novel findings in a new case series of 20 patients. *Neurology.* 2013;81(17):1500-6.
16. Kiani R, Lawden M, Eames P, Critchley P, Bhaumik S, Odedra S, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis presenting with catatonia and neuroleptic malignant syndrome in patients with intellectual disability and autism. *BJPsych Bull.* 2015;39(1):32-5.
17. Lejoste F, Thomas L, Picard G, Desestret V, Ducray F, Rogemond V, et al. Neuroleptic intolerance in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation.* 2016;3(5):e280.
18. Janas-kozick M, Krzystanek M, Cichoń L, Jelonek I, Siwiec A, Rybakowski JK, et al. Case Report An adolescent case of limbic encephalitis with anti leucine- rich glioma inactivated 1 antibodies Case Report. *Neuropsychiatry (London).* 2017;7:179-82.
19. Vincent A, Kneen R. VGKC-complex antibody mediated encephalitis presenting with psychiatric features and neuroleptic malignant syndrome - further expanding the phenotype *Anand. Dev Child Neurol.* 2012;54:575-6.
20. Soeder BM, Gleissner U, Urbach H, Clusmann H, Elger CE, Vincent A, et al. Causes, presentation and outcome of lesional adult onset mediotemporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(8):894-9.
21. Wright S, Vincent A. Europe PMC Funders Group Progress in autoimmune epileptic encephalitis. *Curr Opin Neurol.* 2016;29(2):151-7.
22. Lancaster E. The diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis. *J Clin Neurol.* 2016;12(1):1-13.
23. Goodfellow JA, Mackay GA. Autoimmune encephalitis. *J R Coll Physicians Edinb.* 2019;49(4):287-294.
24. Ren C, Nai Y, Lv W, Liu H, Chen Q, Sun Z, et al. Focus on autonomic dysfunctions in anti-NMDAR encephalitis : a case report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23:10970-5.
25. Serafini A, Lukas R V., VanHaerents S, Warnke P, Tao JX, Rose S, et al. Paraneoplastic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2016;61:51-8.
26. Bahat E, Akman S, Karpuzoglu G, Aktan S, Ucar T, Arslan AG, et al. Visceral Kaposi's sarcoma with intracranial metastasis: a rare complication of renal transplantation. *Pediatr Transplant.* 2002;6(6):505-8.
27. Inhoff O, Doerries K, Doerries R, Scharf J, Groden C, Goerdts S, et al. Disseminated cutaneous Kaposi sarcoma and progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with idiopathic CD4+ T lymphocytopenia. *Arch Dermatol.* 2007;143(5):673-5.
28. Geramijad P, Memar O, Aronson I, Rady PL, Hengge U, Tyring SK. Kaposi's sarcoma and other manifestations of human herpesvirus 8. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(5):641-55.
29. Mantero V, Mascolo M, Bandettini di Poggio M, Caponnetto C, Pardini M. Myasthenia gravis developing in an HIV-negative patient with Kaposi's sarcoma. *Neurol Sci.* 2013 Jul;34(7):1249-50.
30. 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(4):391-404.
31. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: An observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2013;12(2):157-65.
32. Wandinger KP, Saschenbrecker S, Stoecker W, Dalmau J. Anti-NMDA-receptor encephalitis: A severe, multistage, treatable disorder presenting with psychosis. *J Neuroimmunol.* 2011;231(1-2):86-91.
33. Lee SK, Lee S-T. The laboratory diagnosis of autoimmune encephalitis. *J Epilepsy Res.* 2016;6(2):45-50.
34. Wang R, Guan HZ, Ren HT, Wang W, Hong Z, Zhou D. CSF findings in patients with anti-N-methyl-d-aspartate receptor-encephalitis. *Seizure.* 2015;29:137-42.
35. Moise A, Karakis I, Herlopian A, Dhakar M, Hirsch IJ, Cotsonis G, et al. Continuous EEG findings in autoimmune encephalitis. *J Clin Neurophysiol.* 2019 Dec 2. doi: 10.1097/WNP.0000000000000654. .
36. Foundation IM, Gemelli P, Antonio OS, Euganea A, Martino IPS, Clinic N, et al. Subgroup comparison according to clinical phenotype and serostatus in autoimmune encephalitis: a multicenter retrospective study. *Eur J Neurol.* 2019;Dec 8. doi: 10.1111/ene.14139.
37. Teixeira S, Santos JC, Real MV, Santos F. Autoimmune encephalitis : the clinical evolution as a key to the diagnosis. *BMJ Case Rep.* 2019;12:11-3.
38. Xu X, Lu Q, Huang Y, Fan S, Zhou L, Yuan J, et al. Anti-NMDAR encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7(1):1-9.
39. Guasp M, Ariño H, Dalmau J. Encefalitis autoinmunes. *Rev Neurol.* 2018;66(Supl 2):1-6.
40. Joubert B, Dalmau J. The role of infections in autoimmune encephalitides. *Rev Neurol (Paris).* 2019;175(7-8):420-6.