

Encefalitis límbica: una revisión narrativa de la literatura

Rommel Andrade-Carrillo¹ , Betty Alejandra Cabrera² 

¹ Médico psiquiatra, Dialéctica terapia, Medellín, Colombia.

² Médica general Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

INFORMACIÓN ARTÍCULO

Palabras clave

Anticuerpos;
Encefalitis Límbica;
Enfermedades Autoinmunes;
Manifestaciones Neurológicas;
Síndromes Paraneoplásicos del Sistema Nervioso

Recibido: octubre 13 de 2022

Aceptado: agosto 10 de 2023

Correspondencia:

Betty Alejandra Cabrera;
bettyalejandra5@gmail.com

Cómo citar: Carrillo RA, Cabrera BA. Encefalitis límbica: una revisión narrativa de la literatura. *Iatreia* [Internet]. 2024 Oct-Dic;37(4):469-482. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.272>



Copyright: © 2024
Universidad de Antioquia.

RESUMEN

La encefalitis límbica es una enfermedad incluida en el grupo de encefalitis autoinmunes desencadenada por diferentes causas incluidas paraneoplásicas, infecciosas, farmacológicas, entre otras. Los síntomas principales son alteraciones de la memoria, convulsiones y síntomas psiquiátricos. Esta enfermedad puede provocar secuelas neuropsiquiátricas y cognitivas graves si no se hace un tratamiento oportuno y si se subdiagnostica puede empeorar el pronóstico cuando existe un tumor subyacente no identificado. Dada la importancia de esta condición, desarrollamos este artículo para proporcionar una actualización sobre el enfoque diagnóstico y terapéutico de estos pacientes, de acuerdo con los posibles hallazgos en estudios de imágenes, de suero y de líquido cefalorraquídeo. Las pruebas de detección de anticuerpos permiten identificar, según la ubicación del antígeno (superficie celular, intracelular o sináptico), la relación con tumores, la respuesta al tratamiento y el pronóstico; en caso de que se trate de una encefalitis paraneoplásica, el abordaje terapéutico incluye el tratamiento oncológico específico, la inmunoterapia y el manejo para control de los síntomas, generalmente de forma simultánea.

Limbic Encephalitis: A Narrative Literature Review

Rommel Andrade-Carrillo¹ , Betty Alejandra Cabrera² 

¹ Psychiatrist, Dialéctica Terapia, Medellín, Colombia.

² General Physician, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

ARTICLE INFORMATION

Keywords

Antibodies;
Autoimmune Diseases;
Limbic Encephalitis;
Neurological Manifestations
Paraneoplastic Syndromes, Nervous System;

Received: October 13, 2022

Accepted: August 10, 2023

Correspondence:

Betty Alejandra Cabrera;
bettyalejandra5@gmail.com

How to cite: Carrillo RA, Cabrera BA. Limbic Encephalitis: a Narrative Review of the Literature. *Iatreia* [Internet]. 2024 Oct-Dec;37(4):469-482. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.272>



Copyright: © 2024
Universidad de Antioquia.

ABSTRACT

Limbic encephalitis is a disease included in the group of autoimmune encephalitis triggered by different factors, including paraneoplastic, infectious, and pharmacological, among others. The main symptoms are memory impairment, seizures, and psychiatric symptoms. This disease can cause severe neuropsychiatric and cognitive sequelae if not treated in a timely manner, and, if underdiagnosed, it can worsen the prognosis when an underlying unidentified tumor exists. Given the importance of this condition, we wrote this article to provide an update on the diagnostic and therapeutic approach for these patients, according to possible findings in imaging, serum, and cerebrospinal fluid studies. Antibody detection tests can be used to identify, according to the location of the antigen (cellular surface, intracellular or synaptic), the relationship with tumors, response to treatment and prognosis. In case of paraneoplastic encephalitis, the therapeutic approach includes specific oncological treatment, immunotherapy, and symptom management, generally simultaneously.

INTRODUCCIÓN

El sistema límbico está integrado por estructuras corticales y subcorticales que conectan estados viscerales y emocionales a los procesos cognitivos y del comportamiento (1). Inicialmente, el término *límbico* fue usado por Thomas Willis en 1664 para designar una región cortical localizada alrededor del tallo cerebral, pero este concepto ha ido cambiando (1). Fue Paul Broca quien en 1878 habló de «le grand lobe limbique» al referirse a una estructura olfatoria común en todos los cerebros de los mamíferos, pero que además podría tener efecto en el control de las interacciones sociales, en la consolidación de la memoria y en la formación de las emociones (1-2). Posteriormente, Christfried Jakob en 1906 y James Papez en 1937 formularon el primer modelo de red unificada para conectar las acciones y percepciones a las emociones de los seres humanos (1-2); en 1948 Yakovlev sugirió una nueva conformación de dicha red. En dos ensayos en 1949 y 1952, Paul MacLean incorporó los trabajos de Papez y Yakovlev para proponer la estructura del sistema límbico, que se ha mantenido prácticamente sin cambios hasta la actualidad (1-2).

En la década de 1990 el uso de la neuroimagen funcional y de la tractografía de difusión permitió estudiar la anatomía del sistema límbico en el ser humano vivo, con lo que se identificaron diferentes estructuras pertenecientes a dicho sistema, entre ellas: la amígdala, el hipocampo, el fórnix, los cuerpos mamilares del hipotálamo, el núcleo mediodorsal y anterior del tálamo, la corteza cingulada y la corteza prefrontal (1,3-4). Las funciones del sistema límbico son múltiples, pues se encarga de los procesos de memoria, orientación espacial, inhibición comportamental, integración sensorovisceral, aprendizaje de asociación mediante los circuitos de recompensa, percepción del dolor, empatía, atención, autorreconocimiento, entre otros, por lo que las alteraciones de este sistema pueden desencadenar en enfermedades con diferentes patrones clínicos (1-4).

Una enfermedad de descripción relativamente reciente es la encefalitis límbica, la cual fue documentada inicialmente por Brierly *et al.* en 1960 al hablar de tres casos de «encefalitis subaguda en la adultez tardía con afectación límbica», en dos de ellos con neoplasias asociadas, sin embargo, no pensaron en ese entonces que existiera relación entre ambas condiciones. Años después, hacia 1968 Corsellis *et al.* usaron el término *encefalitis límbica* para describir un paciente con pérdida de memoria a corto plazo severa y dos pacientes con igual compromiso amnésico pero que además presentaba un síndrome demencial asociado a un carcinoma bronquial, por lo cual, decidieron revisar otros 8 reportes y posteriormente llegaron a la conclusión de que existía una asociación entre la encefalitis límbica y el cáncer sistémico (5,6).

Hacia las décadas de los 80 y 90 se asoció con algunos anticuerpos a antígenos en la superficie neuronal en pacientes sin evidencia de diagnósticos oncológicos, y se hicieron reportes de encefalitis límbica en pacientes con neoplasias 'atípicas', ya fuera porque no se habían descrito previamente (como los timomas o teratomas), o por su aparición en presencia de tumores benignos; posteriormente, se fueron desarrollando criterios diagnósticos específicos y se fueron encontrando casos por causas distintas a cuadros neoplásicos *per se* (5-7). Debido a la importancia clínica de esta enfermedad y al requerimiento de un abordaje sistemático de estos pacientes, decidimos realizar una revisión narrativa de la literatura para actualizar la información existente con respecto a la presentación clínica, al abordaje de estos pacientes, a los diagnósticos diferenciales y a la evidencia actual con respecto al tratamiento.

MÉTODOS

Para desarrollar esta revisión narrativa se realizó una búsqueda de artículos publicados en los últimos 10 años con los términos MeSH y DeCS: «limbic encephalitis», «autoimmune limbic encephalitis», «paraneoplastic limbic encephalitis», «limbic system», «treatment», «diagnosis», «encefalitis

límbica», «encefalitis límbica paraneoplásica». Se utilizó la siguiente ruta de búsqueda en la base de datos NCBI PubMed: (limbic encephalitis[MeSH Major Topic] AND ((autoimmune[Text Word]) OR (paraneoplastic[Text Word]) AND (diagnosis[Text Word])) OR (management[Text Word])) OR (treatment[Text Word])) AND (encephalitis[Text Word])) AND (limbic[Text Word]) con lo que se obtuvo 314 resultados. Además, se realizó una búsqueda en español en Google Scholar con la siguiente ruta: allintitle: (encefalitis límbica AND autoinmune AND paraneoplásica AND diagnóstico AND tratamiento) con 269 resultados obtenidos. Los criterios de inclusión de ambas búsquedas fueron todos aquellos artículos en los que se actualizara el tema de encefalitis límbica desde el año 2012 en adelante, ya fuera en español o en inglés.

DESARROLLO DEL TEMA

Definición y diagnóstico

La encefalitis límbica (EL) es una enfermedad inflamatoria relativamente infrecuente que afecta al sistema límbico. De origen autoinmune, está asociada a anticuerpos séricos e intratecales contra antígenos de superficie intracelulares y sinápticos de las células neuronales, por lo que pertenece a la categoría de encefalitis autoinmunes (EA) (7–9). Los factores desencadenantes más relacionados históricamente incluyen tumores, en cuyo caso se habla de encefalitis límbica paraneoplásica (ELP); también, existen otros factores como las infecciones virales o los medicamentos inhibidores del punto de control inmunitario (ICI, por sus siglas en inglés) (9). La EL se presenta con mayor frecuencia en adultos mayores de 45 años, pero puede afectar a personas de todas las edades, y el predominio de género varía según el tipo de anticuerpo (9-10).

Se caracteriza clínicamente por la aparición aguda o subaguda de alteraciones neuropsiquiátricas diversas, como la pérdida de memoria a corto plazo, lo cual es distintivo de esta condición y puede ser la primera manifestación clínica (11-12); la memoria autobiográfica se conserva; y en casos no tratados, el deterioro cognitivo puede llevar al desarrollo de demencia (7). Además, se pueden presentar convulsiones y síntomas psiquiátricos como depresión, ansiedad, confusión, irritabilidad y alteraciones sensorio-perceptivas. Las ideas delirantes no son comunes, pero cuando están presentes pueden llegar a causar agitación. Otros síntomas que se pueden presentar son: trastornos del movimiento, como la ataxia, la distonía o a mioclonía; trastornos del sueño; trastornos autonómicos; entre otros (13–16).

El diagnóstico se basa en la combinación de síntomas clínicos y estudios de resonancia magnética nuclear (RMN), electroencefalograma (EEG) y líquido cefalorraquídeo (LCR); así como en la posible detección de un anticuerpo específico; sin embargo, a veces se ven cuadros clínicos sin alteraciones en las neuroimágenes o en el LCR, o por el contrario, se alcanza a observar el compromiso en la RMN sin la presentación clínica típica asociada (9,11,17-18). La Tabla 1 muestra los criterios diagnósticos propuestos por Graus *et al.* (19).

Tabla 1. Criterios diagnósticos para encefalitis límbica autoinmune definida

<p>El diagnóstico se puede hacer cuando se cumplen cuatro de los siguientes criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Inicio subagudo (progresión rápida en menos de 3 meses) de déficit de la memoria reciente o de trabajo, convulsiones o síntomas psiquiátricos. 2. Anomalías cerebrales bilaterales en la RMN de recuperación de inversión atenuada por líquido ponderada en T2 (FLAIR) altamente restringida a los lóbulos temporales mediales. PET-FDG puede utilizarse para cumplir este criterio. 3. Al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - Pleocitosis en LCR (recuento de glóbulos blancos >5 células por mm³). - Electroencefalograma (EEG) con actividad epiléptica o de onda lenta que involucra los lóbulos temporales. 4. Exclusión razonable de causas alternativas. <p>Si uno de los primeros tres criterios no se cumple, sólo se puede hacer un diagnóstico de encefalitis límbica definida con la detección de anticuerpos contra proteínas de la superficie celular, sinápticas u onconeurales.</p>

RMN: Resonancia Magnética Nuclear; FLAIR: Recuperación de inversión atenuada de líquido; PET-FDG: Tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa; LCR: Líquido Cefalorraquídeo

Fuente: adaptado de Graus *et al.* (19)

Los hallazgos específicos en la RMN cerebral son: hiperintensidades que indican inflamación en las regiones mediales de los lóbulos temporales en las secuencias FLAIR y señal T2, se calcula que este hallazgo se encuentra en aproximadamente el 50% de los casos (5,20-21). El uso de la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (PET-FDG, por sus siglas en inglés) es útil cuando el EEG y la RMN son negativos; varios estudios recientes sugieren que la PET tendría mayor sensibilidad diagnóstica para la EL (9,19-20). Se realiza una punción lumbar para el estudio del LCR en el que se pueden encontrar signos inflamatorios generales de las EA, como la pleocitosis linfocítica moderada (<100 células por mm³), el aumento de proteínas y la síntesis de inmunoglobulinas con bandas oligoclonales (las cuales aumentan la sensibilidad para la EL); sin embargo, en etapas iniciales puede ser normal, y en la mayoría de los pacientes con EL se detectan autoanticuerpos neuronales en el LCR (7,9-10,22). El EEG está alterado en cerca del 50% de los casos y es posible encontrar focos o actividad epiléptica en uno o ambos lóbulos temporales, además de una actividad lenta focal o generalizada (10,17,23).

Diagnósticos diferenciales

Entre los diagnósticos diferenciales a tener en cuenta están: la encefalopatía de Hashimoto, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren, la policondritis, la enfermedad de Behçet, entre otros; en estas condiciones, normalmente, el compromiso es más generalizado a nivel cortical y no está tan circunscrito al sistema límbico (7,20,24). También deben descartarse las encefalitis infecciosas que por lo general presentan fiebre, convulsiones y cambios imagenológicos más extensos que en las EA, entre ellas están la sífilis, la tuberculosis, la borreliosis, y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (7,24-25). Hay que tener en cuenta los déficits nutricionales como la encefalopatía de Wernicke, que puede presentarse sin alteraciones de la oculomotilidad; y también descartar el uso de drogas y fármacos. Debido a los síntomas afectivos, comportamentales, sensorceptivos y en el contenido del pensamiento, hay que evaluar enfermedades mentales como tal (7,24).

Abordaje del paciente

A continuación, en la Figura 1, adaptada de la referencia (9), presentamos un algoritmo recomendado para los pacientes con posible encefalitis límbica.

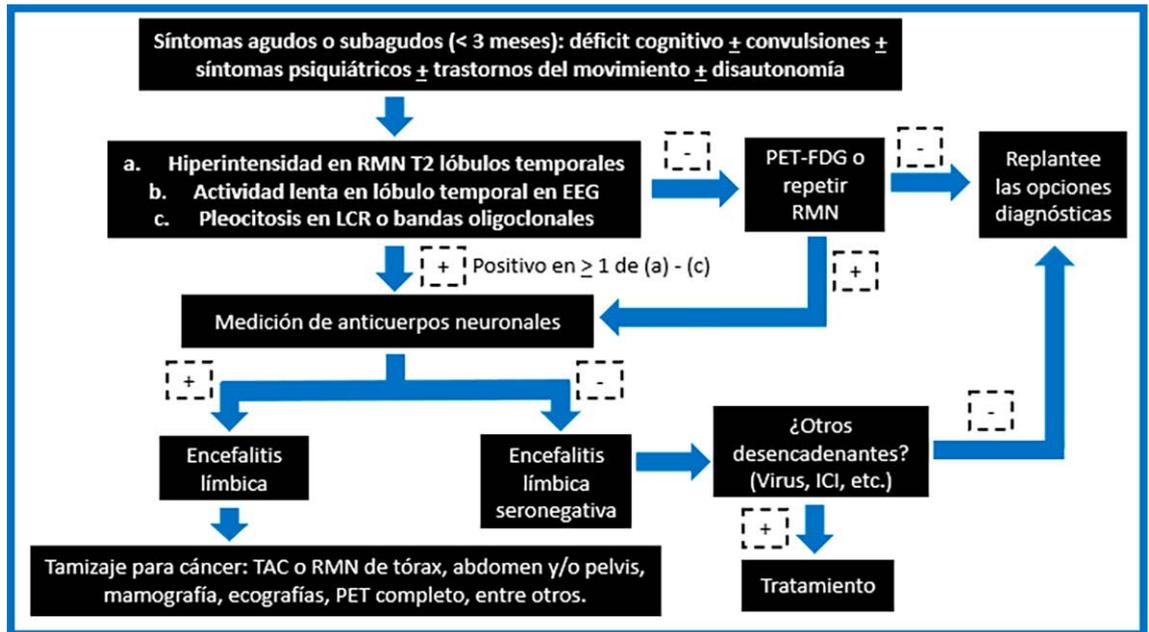


Figura 1. Abordaje del paciente con encefalitis límbica

RMN: Resonancia magnética nuclear; PET-FDG: tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa; ICI: inhibidores del punto de control inmunitario; TAC: tomografía axial computarizada
Fuente: adaptado de la referencia (9)

Determinación de anticuerpos

La presencia de autoanticuerpos antineuronales en suero o en el LCR es uno de los hallazgos más específicos para el diagnóstico de EL y ocurre en más del 80% de los enfermos (7). Es esencial determinar los anticuerpos y sus blancos específicos, ya sean proteínas intracelulares, antígenos de superficie celular neuronal (dirigidos a receptores o canales iónicos de membrana) o antígenos sinápticos, pues los que actúan a nivel extracelular responden normalmente al impactar sobre la respuesta inmune o sobre el tumor, mientras que los intracelulares no responden bien a dichas terapias (a excepción del anticuerpo anti-Ma2 asociado a tumor testicular) (7,26–29).

La expresión ectópica de una proteína neuronal en un tumor parece disparar la respuesta inmune antitumoral; surgen así los anticuerpos onconeuronales como parte de la respuesta inmunitaria antitumoral contra diferentes proteínas intracelulares; la lesión está mediada por linfocitos T citotóxicos, mientras que los anticuerpos dirigidos contra antígenos de membrana presentan una citotoxicidad por mecanismos inmunitarios humorales mediada por complemento (7,26–29). Cabe anotar que un resultado positivo en la detección de anticuerpos no es obligatorio para el diagnóstico de encefalitis límbica, pues en cerca de un 7% a un 26% de los casos no se encontraron anticuerpos, lo que se denomina encefalitis límbica seronegativa (9,30) (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de los principales anticuerpos asociados a encefalitis límbica

Anticuerpos contra antígenos de superficie neuronal	Anticuerpos contra antígenos intracelulares	Otros anticuerpos
<p>Anti-LGI1</p> <p>Podría asociarse con timoma, CPCP y otros, como cáncer de mama, tiroides, colon, pancreático, entre otros, pero normalmente son los Ac. que menos se asocian a malignidad, con una frecuencia menor al 10%.</p>	<p>Anti-Hu/ANNA-1</p> <p>CPCP. Con una frecuencia de asociación a malignidad mayor del 90%.</p>	<p>Anti-GAD65</p> <p>(Es un Ac. sináptico y/o intracelular). CPCP, timoma. Con una frecuencia de asociación a malignidad cerca del 25%.</p>
<p>Anti-AMPA</p> <p>CPCP, timoma o cáncer de mama, con una frecuencia de asociación a malignidad cerca del 60%.</p>	<p>Anti-Ma2</p> <p>Cáncer testicular. Con una frecuencia de asociación a malignidad mayor del 90%.</p>	<p>Anti-NMDAR</p> <p>(Es un Ac. contra un antígeno de membrana y/o sináptico). Tumor de ovario en mujeres menores de 45 años, con una frecuencia de asociación a malignidad cerca del 40%. También tumor testicular.</p>
<p>Anti-GABA BR</p> <p>CPCP. Con una frecuencia de asociación a malignidad cerca del 50%.</p>	<p>Anti-CRMP5/CV2</p> <p>CPCP, timoma, CPCNP. Con una frecuencia de asociación a malignidad mayor del 90%.</p>	<p>Anti-D2R (Receptor de dopamina 2)</p> <p>No se asocia a EL ni a tumores sino a otros tipos de EA como la encefalitis de ganglios basales.</p>
<p>Anti-CASPR2</p> <p>Podría asociarse con timoma, pero normalmente tiene una baja asociación con malignidad, con una frecuencia cerca del 20%. Síndrome de Morvan.</p>	<p>Anti-Anfifisina</p> <p>CPCP, cáncer de mama. Con una frecuencia de asociación a malignidad mayor del 90%. Se asocia a varios trastornos neurológicos como el síndrome paraneoplásico del hombre rígido (Paraneoplastic stiff-person syndrome).</p>	
<p>Ac. Anti-VGKC</p> <p>Podría detectarse en timomas, pero normalmente no se asocia a malignidad. Se ha asociado a Síndrome de Morvan.</p>		
<p>Anti-mGluR5</p> <p>Linfoma de Hodgkin. Con una frecuencia de asociación a malignidad cerca del 50%. Síndrome de Ofelia.</p>		
<p>Anti-GlyR</p> <p>Su asociación a tumores es poco común. Puede presentar síndrome del hombre rígido.</p>		

Con su frecuencia de asociación a tumores adaptado de las referencias (10,20). Ac: Anticuerpo; EL: Encefalitis Límbica, EA: Encefalitis Autoinmune; CPCP: Cáncer pulmonar de células pequeñas. CPCNP: Cáncer pulmonar de células no pequeñas; LGI1: *Proteína 1* inactivada del glioma rica en leucina; AMPAR: receptor de α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionato; GABA BR: receptor B del ácido γ -aminobutírico; CASPR2: Proteína similar 2 asociada a contactina; VGKC: Canales de potasio dependientes de voltaje; mGluR5: Receptor metabotrópico de Glutamato subtipo 5; GlyR: Receptor de Glicina; ANNA-1: Anticuerpo antinuclear neuronal tipo 1; CRMP5: Proteína 5 mediadora de la respuesta a la colapsina; GAD: Descarboxilasa del ácido glutámico; NMDAR: Receptor de N-metil-D-aspartato

Fuente: adaptado de las referencias (9,10,31)

A continuación, algunas características clínicas de los anticuerpos más importantes:

Anticuerpos de superficie celular

- Anti LGI1 (Proteína 1 inactivada del glioma rica en leucina): la encefalitis por estos anticuerpos se incluye en las enfermedades asociadas a VGKC (Canales de potasio dependientes de voltaje) (32–34). Sus manifestaciones clínicas incluyen convulsiones distónicas faciobraquiales, que son muy específicas de esta encefalitis y se encuentran entre el 47% - 72% de los pacientes (32), hiponatremia y amnesia (en la mayoría de los pacientes); asimismo, es más frecuente en personas >50 años. El pronóstico, en general, es bueno (32–34).
- Anti AMPAR (Receptor de α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionato): los pacientes pueden presentar confusión, amnesia (en el 52% de los casos), síntomas psiquiátricos (en muchos casos, psicóticos) y convulsiones (20); otros menos frecuentes son hemiparesia, nistagmos y ataxia (35).
- Anti GABA BR (Receptor B del ácido γ -aminobutírico): el principal síntoma son las crisis epilépticas; estas convulsiones son, por lo general, refractarias a los medicamentos, pero responden bien a la inmunoterapia; otros síntomas son el deterioro cognitivo (pérdida de la memoria) y los trastornos mentales (pueden ser psicóticos) y del comportamiento (9,36,37).
- Anti VGKC: los dos antígenos principales de este complejo son LGI1 y CASPR2 (32). Un estudio de 96 pacientes con anticuerpos VGKC mostró que el 57% tenía anticuerpos contra LGI1, el 20% tenía anticuerpos contra CASPR2, y el 3% era específico del propio canal. La LGI1 es más específica de encefalitis límbica, en cambio, la CASPR2 es más específica de la neuromiotonía, pero también puede presentar EL (20). Se asocia a un síndrome amnésico subagudo, a crisis parciales, a trastornos del sueño REM y a la hiponatremia (20,38,39).

Anticuerpos intracelulares

- Anti-Hu/ANNA 1 (Anticuerpo antinuclear neuronal tipo 1): la HU es una proteína que une el ARN ubicado en los núcleos de las neuronas y tiene un rol importante en el desarrollo neural (20). La EL se presenta del 10% – 20% de los pacientes; otras manifestaciones son: degeneración cerebelar subaguda, neuropatía sensitiva y/o motora, encefalitis del tallo, ataxia cerebelosa, neuropatía autonómica, y síntomas de enfermedad cortical multifocal, como epilepsia, afasia y alteraciones en los campos visuales (14,20,38).
- Anticuerpo anti-Ma2: estas proteínas tienen un rol en la biogénesis del ARNm y se expresan en las neuronas (19,38). La encefalitis límbica se ve en el 20% de los pacientes; también puede haber disfunción del tallo cerebral e hipotalámica y alteraciones cerebelares (19,20,38).

Otros anticuerpos

- Anti GAD65 (Descarboxilasa del ácido glutámico 65): sus anticuerpos se asocian a varios síndromes neurológicos como: encefalitis límbica, síndrome del hombre rígido, ataxia cerebelar y encefalomiелitis progresiva con rigidez y mioclonía (PERM) (40).
- Anti NMDAR (Receptor de N-metil-D-aspartato): es un receptor de membrana, pero también pertenece al grupo de las encefalitis por anticuerpos contra proteínas sinápticas (41). Es una alteración potencialmente letal. Su cuadro clínico se caracteriza por pródromos de síntomas gripales, para luego avanzar a un cuadro agudo de ideas delirantes y alucinaciones, agitación, confusión, epilepsia, trastornos del movimiento, distonía y catatonía e, incluso, hipoventilación. El virus del herpes simple (HSV) se ha descrito como uno de los desencadenantes de esta encefalitis (41–43).

¿Es paraneoplásica?

Los síndromes paraneoplásicos neurológicos (SPN) más comunes son la encefalitis límbica y la degeneración cerebelosa (29). Se recomienda solicitar varias ayudas diagnósticas para descartar procesos neoplásicos, inicialmente, una tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis, con y sin contraste; sin embargo, el conocimiento del anticuerpo detectado ayuda a orientar la búsqueda del cáncer y complementar estudios, ya sea con ecografías, mamografías, RMN y PET corporal total, entre otros (44). Los tumores que con mayor frecuencia inducen ELP son: el carcinoma pulmonar de células pequeñas, tumores de testículo, cáncer de mama y de ovario, timoma o enfermedad de Hodgkin, entre otros (44-45).

¿Otros desencadenantes?

¿Encefalitis viral?

Es una alta posibilidad diagnóstica, ya que la encefalitis por herpes simple (HSV, por sus siglas en inglés) no es tan rara y, de hecho, es frecuente ordenar aciclovir de manera rutinaria a pacientes con el cuadro clínico característico (46). El estudio del LCR puede dar falsos negativos si se obtiene en las primeras 72 horas de la aparición de los síntomas neurológicos (46-47). Se caracteriza por una rápida progresión con alteración de la conciencia, focalización, edema y evidencia de hemorragia en el LCR y en la RMN (46). El herpes virus humano 6 (HHV-6) puede causar encefalitis en inmunosuprimidos después de un trasplante de células madre hematopoyéticas o de médula ósea (46-47).

Cabe anotar que con el virus del COVID-19 se han asociado varias alteraciones neurológicas, como accidentes cerebrovasculares isquémicos, diferentes tipos de encefalitis (incluida la encefalitis límbica, encefalomielitis aguda diseminada [EMAD], encefalitis miscelánea, encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda, anti NMDAR, entre otras) y realce leptomeníngeo (48). Los síntomas clínicos incluyen fiebre, convulsiones, cefalea, trastornos conductuales, alteración del estado de conciencia, deterioro cognitivo, afasia y déficits motores focales (48-50). Para esta encefalitis se consideran como primera línea de tratamiento los corticosteroides y la inmunoglobulina IV; y, en algunos casos, plasmaféresis (49-52).

¿Medicamentos inhibidores del punto de control inmunitario (ICI)?

Son medicamentos biológicos contra el cáncer, los cuales pueden tener complicaciones del sistema nervioso central (SNC) y periférico (45). La encefalitis límbica es la complicación del SNC más frecuente (53); se ha observado en pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas (CPCP), pero también en tumores que no se asocian típicamente a los SPN, como el melanoma y el condrosarcoma mixoide, y que reciben este tipo de medicamentos (45). La mayoría de los casos con este tipo de encefalitis mostraron una marcada mejoría neurológica al suspender el ICI y ser manejados con esteroides como primera línea de tratamiento (29,45,53).

Tratamiento

El tratamiento consiste en inmunoterapia, manejo del tumor (en caso de presentarse) y control de los síntomas. La determinación del tipo de anticuerpo puede ayudar a predecir la respuesta a la inmunoterapia (54). Como característica general, los anticuerpos de membrana y sinápticos responden mejor a la inmunoterapia, ya que se asocian a menos infiltrados inflamatorios y menos neoplasias, y en caso de tenerlas, la respuesta al remover el tumor puede ser sustancial (44,54). Por otro lado, los anticuerpos intracelulares suelen ser más resistentes a la inmunoterapia, así que lo más importante en estos casos es el tratamiento temprano del tumor con cirugía, quimioterapia o radioterapia, y así tener una mejor respuesta a la inmunoterapia. Las encefalitis límbicas aún sin un grupo de anticuerpos caracterizado presentan respuesta adecuada a las inmunoterapias (7-8,44,54).

Los algoritmos de tratamiento están basados en reportes de casos y estudios retrospectivos; se recomienda empezar el tratamiento lo más pronto posible para evitar la atrofia hipocampal y el deterioro cognitivo; la meta no es sólo la recuperación sino también evitar recaídas y la progresión (22,55). En la Tabla 3 se explican los medicamentos usados actualmente como inmunoterapia de primera línea, que pueden usarse como monoterapia o combinarse (24-25,54).

Tabla 3. Inmunoterapia de primera línea en encefalitis límbica

Medicamentos de primera línea	Dosis
Metilprednisolona IV	Pulsos a altas dosis. 1 g al día IV por 5 días.
Inmunoglobulina IV (Ig IV)	0,4 g/kg/día por 5 días o 2 g/kg dividido en 3-5 días.
Plasmaféresis (recambio plasmático o Inmunoadsorción)	3 a 5 sesiones en 5 - 10 días.

IV: Intravenosa

Fuente: adaptada de las referencias (24,25,54)

En caso de no responder a la primera línea de tratamiento de 2 a 3 semanas, o de responder con empeoramiento de los síntomas, se utiliza la inmunoterapia de segunda línea, la cual se realiza principalmente con rituximab (dosis intravenosa de 375 mg/m² 1 vez a la semana por 4 semanas) o ciclofosfamida (dosis de 750 mg/m² cada mes por 3 – 6 meses); en ocasiones se usa micofenolato mofetilo o azatioprina (24-25,54–56). En casos refractarios, en los que no hay respuesta a la terapia de primera o segunda línea o hay recaídas, se puede requerir una terapia de tercera línea, que aún es experimental, con tocilizumab, bortezumib, daratumumab, entre otros; e incluso, podrían servir dosis bajas de interleucina 2 (IL-2). El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor de la IL-6 para prevenir la cascada inflamatoria (25,57).

En cuanto al tratamiento sintomático, muchos requieren antiepilépticos a altas dosis y con diferentes combinaciones, pues algunos desarrollan epilepsia refractaria (58–61). A veces, la inmunoterapia es más efectiva para las convulsiones que los medicamentos anticonvulsivantes, por ejemplo, en la encefalitis anti-LGI1 (61). Los psicofármacos utilizados comúnmente son los antidepresivos y los antipsicóticos, entre otros; se recomienda ser cuidadoso con las interacciones y vigilar el umbral convulsivo (evitar clozapina y olanzapina, pues pueden disminuir dicho umbral), además, evitar los neurolépticos típicos para no confundir con un síndrome neuroléptico maligno, por consiguiente, la quetiapina podría ser una buena opción (58–61). Si hay agitación pueden usarse las benzodiacepinas (58,60-61). En casos con pobre respuesta a los psicofármacos se ha utilizado la terapia electroconvulsiva con anestesia y relajación (TECAR), aunque su mecanismo de acción no es claro, se cree que podría tener relación con la regulación al alta de los receptores NMDA, pues ha funcionado, precisamente, cuando hay anticuerpos anti-NMDA circulantes (41,56,61).

Es importante que después del tratamiento agudo no se haga su interrupción abrupta, para evitar la recurrencia temprana, por lo tanto, debe implementarse una estrategia puente para la suspensión lenta o el inicio de tratamientos a largo plazo, si hay indicación. Una estrategia común es comenzar con prednisolona oral de 1 mg/kg/día - 2 mg/kg/día inmediatamente luego de terminar la terapia aguda, para luego reducirla gradualmente en semanas a meses (61). Si hay pobre respuesta a la terapia de primera y segunda línea o recaídas, se requiere terapia de mantenimiento con fármacos como la azatioprina, el micofenolato mofetilo (MMF) o el metotrexato por al menos 1 año después de que el tratamiento primario sea discontinuado para evitar el alto índice de recaídas (24,61).

Seguimiento y pronóstico

Para el seguimiento de pacientes cuyo tamizaje inicial para tumores fue negativo, debe repetirse por lo menos cada 6 meses durante mínimo 4 años (61). Por otro lado, los títulos de anticuerpos son detectables por meses o incluso hasta 6 años luego de la remisión clínica en las EL de subtipo intracelular, por lo cual, no hay buena correlación clínica para el seguimiento, mientras que en los casos que se presentan con antígenos de membrana, estos niveles disminuyen en la medida en que se presenta una mejoría sintomática (61-62). La EL causada por anticuerpos GAD, LGI1 o CASRP2 tuvieron poca mejoría de la memoria incluso luego de recibir la inmunoterapia (9). El seguimiento debe hacerse con neuropsiquiatría por varios meses o años, según cada paciente, para evaluar la recuperación cognitiva y los síntomas neuropsiquiátricos (62).

CONCLUSIONES

El conocimiento cada vez más amplio sobre la encefalitis límbica muestra la importancia de esta enfermedad debido a las secuelas neurocognitivas, a las complicaciones y al pobre pronóstico, en caso de no diagnosticarse ni tratarse tempranamente. El personal médico debe sospecharla siempre que se presente un paciente con síntomas psiquiátricos, convulsiones y alteraciones en la memoria. El diagnóstico inicial puede ser un reto para el médico debido a sus diagnósticos diferenciales y a que los resultados de los estudios imagenológicos, de suero y líquido cefalorraquídeo, pueden ser normales. Debe buscarse la causa subyacente y los factores desencadenantes, incluida la infección por COVID-19, para tratarlos oportunamente. La detección de anticuerpos muestra que aquellos intracelulares tienen más asociación con neoplasias y responden menos a la inmunoterapia que los anticuerpos de superficie o sinápticos. La resección del tumor es esencial para el proceso de recuperación completo, así como para evitar las recaídas y agilizar la resolución del cuadro. En general, la mayoría de los pacientes con encefalitis límbica tiene una adecuada respuesta a la inmunoterapia. Los tratamientos sintomáticos complementarios con psicofármacos hacen parte del arsenal del manejo de estos pacientes, y en casos de refractariedad al tratamiento, existe la TECAR como una opción que ha mostrado eficacia en algunos casos.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Catani M, Dell'acqua F, Thiebaut de Schotten M. A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2013;37(8):1724-7. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.07.001>
2. Rolls ET. Limbic systems for emotion and for memory, but no single limbic system. *Cortex* [Internet]. 2015;62:119-57. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2013.12.005>
3. Vogt BA. Cingulate cortex in the three limbic subsystems. *Handb Clin Neurol* [Internet]. 2019;166:39-51. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64196-0.00003-0>
4. Rolls ET. The cingulate cortex and limbic systems for emotion, action, and memory. *Brain Struct Funct* [Internet]. 2019;224(9):3001-18. <https://doi.org/10.1007/s00429-019-01945-2>
5. Heine J, Prüss H, Bartsch T, Ploner CJ, Paul F, Finke C. Imaging of autoimmune encephalitis—Relevance for clinical practice and hippocampal function. *Neuroscience* [Internet]. 2015;309:68-83. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.05.037>
6. Ramanathan S, Mohammad SS, Brilot F, Dale RC. Autoimmune encephalitis: recent updates and emerging challenges. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2014;21(5):722-30. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2013.07.017>

7. Giacomantone EG. Encefalitis límbica: clínica, patogenia y problemas diagnósticos. *Rev Hosp Ital B Aires* [Internet]. 29 de diciembre de 2020;40(4):199-207. Disponible en: <https://ojs.hospitalitaliano.org.ar/index.php/revistahi/article/view/30>
8. Kyritsis AP, Markoula S, Alexiou G, Asimakopoulos A, Jabbour P, Fotopoulos A, et al. Diagnosis and treatment of limbic encephalitis in the cancer patient. *Future Oncol* [Internet] Lond Engl. agosto de 2020;16(22):1647-55. <https://doi.org/10.2217/fo-2020-0080>
9. Kao YC, Lin MI, Weng WC, Lee WT. Neuropsychiatric Disorders Due to Limbic Encephalitis: Immunologic Aspect. *Int J Mol Sci* [Internet]. 31 de diciembre de 2020;22(1):E389. <https://doi.org/10.3390/ijms22010389>
10. Budhram A, Leung A, Nicolle MW, Burneo JG. Diagnosing autoimmune limbic encephalitis. *CMAJ* [Internet] Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can. 13 de mayo de 2019;191(19):E529-34. <https://doi.org/10.1503/cmaj.181548>
11. Sosa-Torres B, Prieto-Bragado MJ, Domínguez-Quintero LÁ, Fernández-Arroyo P, Blasco-Ciscar E, Cantó-Pérez R. Limbic encephalitis: The great unknown. *Med Intensiva* [Internet]. julio de 2017;41(5):319-21. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2016.06.001>
12. da-Rocha AJ, Nunes RH, Maia ACM, do-Amaral LLF. Recognizing Autoimmune-Mediated Encephalitis in the Differential Diagnosis of Limbic Disorders. *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. 2015;36(12):2196-205. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4408>
13. Witt JA, Helmstaedter C. Neuropsychological Evaluations in Limbic Encephalitis. *Brain Sci* [Internet]. 2021;11(5):576. <https://doi.org/10.3390/brainsci11050576>
14. Rosenfeld MR, Dalmau J. Central nervous system paraneoplastic disease. *Handb Clin Neurol* [Internet]. 2012;105:853-64. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53502-3.00027-6>
15. Asztely F, Kumlien E. The diagnosis and treatment of limbic encephalitis. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2012;126(6):365-75. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2012.01691.x>
16. Costa-Fernandes J, Gama-Marques J. A scoping review on paraneoplastic autoimmune limbic encephalitis (PALE) psychiatric manifestations. *CNS Spectr* [Internet]. 2022;27(2):191-8. <https://doi.org/10.1017/S1092852920001960>
17. Lascano AM, Vargas MI, Lalive PH. Diagnostic tools for immune causes of encephalitis. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2019;25(4):431-6. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.12.012>
18. Ismail FS, Spatola M, Woermann FG, Popkirov S, Jungilligens J, Bien CG, et al. Diagnostic challenges in patients with temporal lobe seizures and features of autoimmune limbic encephalitis. *Eur J Neurol* [Internet]. 2022;29(5):1303-10. <https://doi.org/10.1111/ene.15026>
19. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* [Internet]. 2016;15(4):391-404. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9)
20. Ding JB, Dongas J, Hu K, Ding M. Autoimmune Limbic Encephalitis: A Review of Clinicoradiological Features and the Challenges of Diagnosis. *Cureus* [Internet]. 2021;13(8):e17529. <https://doi.org/10.7759/cureus.17529>
21. Barrio AH, Salvador-Álvarez E, Martín-Medina P, Koren-Fernandez L, Martínez-Aragón de Calvo AMDA, González DAR. Encefalitis autoinmunes: todo lo que un radiólogo debe saber y no se atreve a preguntar. *Seram* [Internet]. 2021 [consultado 2022 Ago 9];1(1). Disponible en: <https://www.piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/4461>
22. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;378(9):840-51. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1708712>
23. Moise AM, Karakis I, Herlopian A, Dhakar M, Hirsch LJ, Cotsonis G, et al. Continuous EEG Findings in Autoimmune Encephalitis. *J Clin Neurophysiol* [Internet]. 2021;38(2):124-9. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000654>
24. Collao-Parra JP, Romero-Urra C, Delgado-Derío C. Encefalitis autoinmunes: criterios diagnósticos y pautas terapéuticas. *Rev Med Chile* [Internet]. 2018;146(3):351-61. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v146n3/0034-9887-rmc-146-03-0351.pdf>

25. Uy CE, Binks S, Irani SR. Autoimmune encephalitis: clinical spectrum and management. *Pract Neurol* [Internet]. 2021;21(5):412-23. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2020-002567>
26. Linnoila JJ, Rosenfeld MR, Dalmau J. Neuronal surface antibody-mediated autoimmune encephalitis. *Semin Neurol* [Internet]. 2014;34(4):458-66. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1390394>
27. Melzer N, Budde T, Stork O, Meuth SG. Limbic Encephalitis: Potential Impact of Adaptive Autoimmune Inflammation on Neuronal Circuits of the Amygdala. *Front Neurol* [Internet]. 2015;6:171. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00171>
28. Ehling P, Melzer N, Budde T, Meuth SG. CD8(+) T Cell-Mediated Neuronal Dysfunction and Degeneration in Limbic Encephalitis. *Front Neurol* [Internet]. 2015;6:163. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00163>
29. Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, Desestret V, Joubert B, Honnorat J. Pathophysiology of paraneoplastic and autoimmune encephalitis: genes, infections, and checkpoint inhibitors. *Ther Adv Neurol Disord* [Internet]. 2020;13:1756286420932797. <https://doi.org/10.1177/1756286420932797>
30. Ismail II, Alnaser F, Al-Hashel JY. Seronegative limbic encephalitis manifesting as subacute amnesic syndrome: a case report and review of the literature. *J Med Case Reports* [Internet]. 2021;15(1):130. <https://doi.org/10.1186/s13256-021-02742-4>
31. Greenlee JE, Carlson NG, Abbatemarco JR, Herdlevær I, Clardy SL, Vedeler CA. Paraneoplastic and Other Autoimmune Encephalitides: Antineuronal Antibodies, T Lymphocytes, and Questions of Pathogenesis. *Front Neurol* [Internet]. 2021;12:744653. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.744653>
32. Navarro-Pérez MP, Bellosta-Diago E, Pérez-Lázaro C, Santos-Lasaosa S, Mauri-Llerda JÁ, Navarro-Pérez MP, et al. Encefalitis límbica autoinmune asociada a anticuerpos LGI1: presentación de un caso y revisión de la bibliografía. *Rev Ecuat Neurol* [Internet]. 2020;29(1):161-4. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1058483>
33. Bing-Lei W, Jia-Hua Z, Yan L, Zan Y, Xin B, Jian-Hua S, et al. Three cases of antibody-LGI1 limbic encephalitis and review of literature. *Int J Neurosci* [Internet]. 2019;129(7):642-8. <https://doi.org/10.1080/00207454.2018.1512985>
34. Rodríguez A, Klein CJ, Sechi E, Alden E, Basso MR, Pudumjee S, et al. LGI1 antibody encephalitis: acute treatment comparisons and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2022;93(3):309-15. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-327302>
35. Jia Y, Li M, Wang H, Zhang M, Wang Y. The Peculiar Clinical Symptoms and Treatment of Limbic Encephalitis Associated with AMPA Receptor Antibody. *Eur Neurol* [Internet]. 2021;84(3):206-11. <https://doi.org/10.1159/000515592>
36. Zhang X, Lang Y, Sun L, Zhang W, Lin W, Cui L. Clinical characteristics and prognostic analysis of anti-gamma-aminobutyric acid-B (GABA-B) receptor encephalitis in Northeast China. *BMC Neurol* [Internet]. 2020;20(1):1. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1585-y>
37. Cui J, Bu H, He J, Zhao Z, Han W, Gao R, et al. The gamma-aminobutyric acid-B receptor (GABAB) encephalitis: clinical manifestations and response to immunotherapy. *Int J Neurosci* [Internet]. 2018;128(7):627-33. <https://doi.org/10.1080/00207454.2017.1408618>
38. McKeon A. Autoimmune Encephalopathies and Dementias. *Contin (Minneapolis Minn)* [Internet]. 2016;22(2 Dementia):538-58. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000299>
39. Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2015;1338(1):94-114. <https://doi.org/10.1111/nyas.12553>
40. Vrillon A, Carle G, Berzero G, Honnorat J, Huberfeld G, Psimaras D, et al. Psychiatric symptoms in anti glutamic acid decarboxylase associated limbic encephalitis in adults: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. diciembre de 2020;119:128-37. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.08.015>
41. Restrepo-Martínez M, Espinola-Nadurille M, López-Hernández JC, Martínez V, Téllez-Martínez JA, Bustamante-Gómez PA, et al. Aspectos neuropsiquiátricos de la encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA. *Rev Alerg México* [Internet]. 2021;68(4):251-63. <https://doi.org/10.29262/ram.v68i4.953>
42. Barry H, Byrne S, Barrett E, Murphy KC, Cotter DR. Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: review of clinical presentation, diagnosis and treatment. *BJPsych Bull* [Internet]. 2015;39(1):19-23. <https://doi.org/10.1192/pb.bp.113.045518>

43. Ryan N. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor-Mediated Encephalitis: Recent Advances in Diagnosis and Treatment in Children. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* [Internet]. 2016;46(2):58-61. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2015.11.005>
44. Flanagan EP. Paraneoplastic disorders of the nervous system. *J Neurol* [Internet]. 2021;268(12):4899-907. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10570-1>
45. Duong SL, Prüss H. Paraneoplastic Autoimmune Neurological Syndromes and the Role of Immune Checkpoint Inhibitors. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2022;19(3):848-63. <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01184-0>
46. Lancaster E. The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis. *J Clin Neurol* [Internet]. 2016;12(1):1-13. Available From: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4712273/>
47. Venkatesan A, Murphy OC. Viral Encephalitis. *Neurol Clin* [Internet]. 2018;36(4):705-24. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.07.001>
48. Lancheros-Pineda LM, Yasno-Arias DA, Zea-Rojas DI, Torres-Ballesteros V, Bernal-Pacheco O. Manifestaciones neurológicas por COVID-19. Reporte de casos en Hospital Militar Central Bogotá, Colombia, y revisión de la literatura. *Rev Med* [Internet]. 2021;29(1):57-76. <https://doi.org/10.18359/rmed.5144>
49. Nabizadeh F, Balabandian M, Sodefian F, Rezaei N, Rostami MR, Naser-Moghadasi A. Autoimmune encephalitis associated with COVID-19: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2022;62:103795. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103795>
50. Ahmad SJ, Feigen CM, Vazquez JP, Kobets AJ, Altschul DJ. Neurological Sequelae of COVID-19. *J Integr Neurosci* [Internet]. 2022;21(3):77. <https://doi.org/10.31083/jjin2103077>
51. Maury A, Lyoubi A, Peiffer-Smadja N, de Broucker T, Meppiel E. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 2021;177(1-2):51-64. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.10.001>
52. Ariño H, Heartshorne R, Michael BD, Nicholson TR, Vincent A, Pollak TA, et al. Neuroimmune disorders in COVID-19. *J Neurol* [Internet]. junio de 2022;269(6):2827-39. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11050-w>
53. Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, Joubert B, Picard G, Rogemond V, Marchal C, et al. Central nervous system complications associated with immune checkpoint inhibitors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2020;91(7):772-8. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323055>
54. Grativvol RS, Cavalcante WCP, Castro LHM, Nitrini R, Simabukuro MM. Updates in the Diagnosis and Treatment of Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2018;20(11):92. <https://doi.org/10.1007/s11912-018-0721-y>
55. Ellul MA, Wood G, Tooren HVD, Easton A, Babu A, Michael BD. Update on the diagnosis and management of autoimmune encephalitis. *Clin Med Lond Engl* [Internet]. 2020;20(4):389-92. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0241>
56. Marinas JE, Matveychuk D, Dursun SM, Baker GB. Neuroimmunological antibody-mediated encephalitis and implications for diagnosis and therapy in neuropsychiatry. *Acta Neuropsychiatr* [Internet]. 2020;32(4):177-85. <https://doi.org/10.1017/neu.2019.50>
57. Yang J, Liu X. Immunotherapy for Refractory Autoimmune Encephalitis. *Front Immunol* [Internet]. 2021;12:790962. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.790962>
58. Porto FHG, Coutinho AMN, Lucato LT, Spíndola L, Ono CR, Brucki SMD, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis with prominent neuropsychiatric apathy. *J Neurol Sci* [Internet]. 2014;337(1-2):224-7. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.11.038>
59. Hopkins SA, Moodley KK, Chan D. Autoimmune limbic encephalitis presenting as relapsing psychosis. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2013;2013:bcr2013010461. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-010461>
60. Monteiro VL, Barreto FJN, Rocha PMB, do Prado PHT, Garcia FD, Correa H, et al. Managing severe behavioral symptoms of a patient with anti-NMDAR encephalitis: case report and findings in current literature. *Trends Psychiatry Psychother* [Internet]. 2015;37(1):47-50. <https://doi.org/10.1590/2237-6089-2014-0036>
61. Abboud H, Probasco J, Irani SR, Ances B, Benavides DR, Bradshaw M, et al. Autoimmune encephalitis: proposed recommendations for symptomatic and long-term management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2021;92(8):897-907. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-325302>
62. Perna R, Arenivas A. Limbic encephalitis and Post-Acute neuropsychology rehabilitation: A review and case examples. *Appl Neuropsychol Adult* [Internet]. 2022;29(4):874-80. <https://doi.org/10.1080/23279095.2020.1796669>