

Autoinmunidad, Convulsiones y Epilepsia: Breve revisión sistemática.

Autoimmunity, Seizures and Epilepsy: A Brief systematic review

Emma Krögh-Orellana¹, Camilo Urzúa-Álvarez¹, Tomás Labbé-Atenas¹, Juvenal Ríos Leal^{2,3}

*Epilepsy is a neurological chronic disorder which is characterized by recurrent seizures and constitutes one of the most prevalent neurological disorders worldwide. One of the etiologies that has gained a lot of strength is autoimmunity, which has explained a lot of cases of idiopathic epilepsy or epilepsies refractory to common treatment. **Methods:** An advanced search was made in the PubMed platform using filters with the terms "epilepsy" and "autoimmunity", showing 98 publications from 2010 onwards, leaving only 17 selected articles because of their pathophysiological information. **Results:** Based on the literature, we described the main mechanisms of autoimmunity as a cause of epilepsy, standing out the ones related to auto-antibodies production, cytokines dysregulation and autoreactive T lymphocytes control alteration, phenomena related to neuroinflammation that arise from the context of infections, paraneoplastic syndromes, maternal autoimmunity transmitted to their babies, autoimmune encephalitis, etc. **Conclusions:** Great advances has been made on the understanding of autoimmune epilepsy in the last years, but despite this there's a lot that we need to comprehend. Although how promising was the discovery of antibodies there's still a lot of seronegative cases or cases with antibodies but without the epilepsy. It is worth mentioning that it becomes necessary to establish efficient and specific diagnostic mechanisms that allow us to create suitable and resolute therapeutic protocols.*

Keywords: Epilepsy, autoimmunity, antibodies.
Rev Chil Neuro-Psiquiat 2021; 59 (1): 56-65

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Aceptado: 2020/08/06

Recibido: 2020/04/14

¹ Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Santiago de Chile.

² Escuela de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencia, Universidad San Sebastián, Santiago, Chile.

³ Programas para el Futuro, Facultad de Estudios Interdisciplinarios, Universidad Mayor.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas crónicas más comunes del mundo, afectando a personas de todas las edades, y ocupando el tercer lugar después de la enfermedad de Parkinson y de Alzheimer¹. Se estima que alrededor de 70 millones de personas en el mundo padecen esta enfermedad, con una incidencia de 67,8 casos por cada 100000 habitantes, y la mayoría se encuentra en países más vulnerables, probablemente debido al mayor riesgo que significan ciertas condiciones endémicas^{1,2}.

Esta enfermedad puede tener su origen tanto en factores congénitos como adquiridos. Entre estos últimos se incluye el daño cortical por traumatismo, accidentes cerebrovasculares, neoplasias, mutaciones genéticas, enfermedades autoinmunes, infecciones del sistema nervioso central, entre otras. Sin embargo, un porcentaje importante de las personas que padecen epilepsia presentan una etiología desconocida³.

Con el pasar del tiempo, la autoinmunidad como etiología de la epilepsia ha ido tomando fuerza, particularmente para formas idiopáticas o aquellas refractarias a tratamientos antiepilépticos convencionales, pues se ha establecido una relación entre procesos autoinmunes sistémicos y el desarrollo de convulsiones, y se han descubierto una serie de autoanticuerpos neuronales séricos o en líquido cerebrospinal⁴ que se asocian a fenotipos epiléptico característicos, tanto en su clínica como en los hallazgos de RMI⁵. Es por esto que la International League Against Epilepsy (ILAE) ha reconocido a la epilepsia autoinmune como una entidad clínica aparte en su clasificación⁶.

En el presente artículo proponemos una visión actualizada de la evidencia que existe sobre los mecanismos autoinmunitarios y hallazgos bioquímicos involucrados

en diversos síndromes epilépticos con el objetivo de poner en perspectiva la importancia de esta aproximación en la comprensión de diversos cuadros clínicos, así como en sus respectivas dimensiones diagnósticas y terapéuticas.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda avanzada utilizando la plataforma PubMed, en donde se utilizaron los términos “epilepsy” y “autoimmunity” en el título y abstract de la publicación. Se incluyeron aquellos artículos publicados en los últimos 10 años y realizados en humanos.

La búsqueda inicial dio lugar a 98 artículos. En función del análisis de títulos y resúmenes, 43 publicaciones fueron preseleccionadas por encontrarse en el foco de este artículo. Tras el análisis del texto completo, 17 artículos fueron finalmente incluidos por su utilidad para describir la epidemiología y fisiopatología de los fenómenos autoinmunes involucrados en el desarrollo de esta enfermedad.

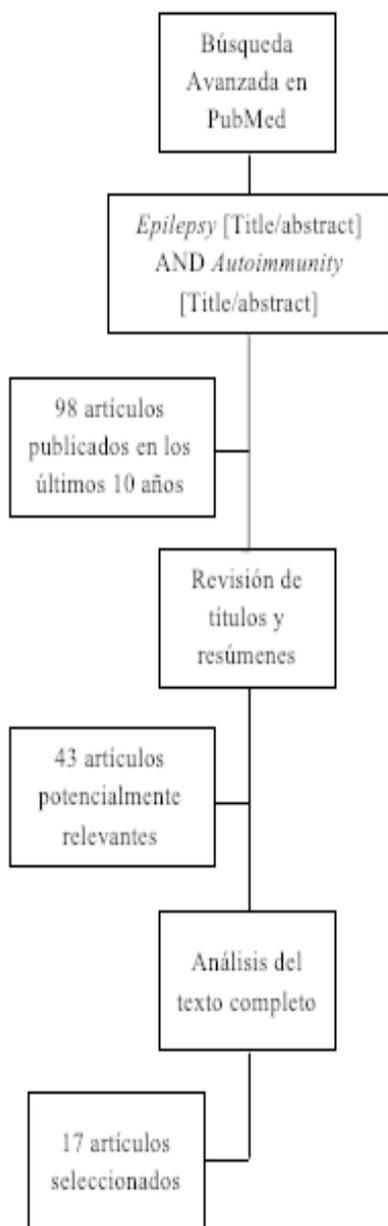
En el desarrollo del texto otros 12 artículos son citados en la medida que se requiere respaldo conceptual y 6 artículos adicionales son citados en la introducción con el objetivo de proveer una visión más amplia del tema. (Figura 1).

RESULTADOS

Mecanismos Generales

En la patogenia de diversos trastornos del sistema nervioso central se encuentran involucrados mecanismos autoinmunes promoviendo neuroinflamación, la que constituye el primer paso de diferentes eventos patológicos y clínicos⁷. El espectro de acción que puede tener el sistema inmune en el desarrollo de epilepsia autoinmune es amplio, y puede ir desde la producción de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias que generan fenómenos de hiperexcitabilidad

Figura1: Diagrama de búsqueda y selección.



asociados a convulsiones⁷, o el desarrollo de anticuerpos anti NMDA, entre otros que se especificarán más adelante, y que modifican la excitabilidad basal de las neuronas. En el sentido inverso, se ha descrito que las crisis convulsivas a su vez generan disfunción de la barrera hematoencefálica, permitiendo el paso de células como linfocitos T autorreactivos⁸.

En la literatura se han descrito variados anticuerpos relacionados a la aparición de epilepsia, ya sea esta de forma aislada o en el contexto de otros trastornos autoinmunitarios⁹.

Estos anticuerpos se unen tanto a antígenos de superficie de membrana celular, como antígenos intracelulares, afectando la dinámica de los complejos sinápticos al unirse a componentes como canales iónicos o a receptores sinápticos de neurotransmisores¹⁰.

La tabla 1 muestra diversos mecanismos de acción que han sido relacionados con diversos autoanticuerpos involucrados en el desarrollo de epilepsia autoinmune.

FUENTES DE LA AUTOINMUNIDAD EN EPILEPSIA

Paraneoplasias

Algunos de los anticuerpos antes mencionados son producidos en el contexto de síndromes paraneoplásicos⁵. Esto se ha explicado por la presencia en el tejido tumoral que posee antígenos con similitud molecular a los presentes en el sistema nervioso. De esta manera la respuesta antitumoral del sistema inmune sería la responsable del compromiso de los antígenos al interior del encéfalo. Por otra parte, también se ha descrito la activación de linfocitos T autorreactivos por mediadores de origen tumoral que redundaría en fenómenos inflamatorios y autoinmunitarios como los arriba descritos¹¹.

Es de esta forma que el contexto neoplásico puede generar reacciones de autoinmunidad cruzada, en donde anticuerpos contra antígenos producidos por el tumor reconocen antígenos nucleares y citoplasmáticos del sistema nervioso central, generándose anticuerpos como respuesta por parte del sistema inmune como los descritos en la tabla 1, entre los que destacan los anticuerpos ANNA-1, anti CRMP-5, anti Ma2/Ta, anti amfifisina, entre otros,

Tabla 1. Clasificación de anticuerpos según su sitio de acción.

Sitio de acción	Anticuerpos
Intracelulares contra antígenos nucleares y citoplasmáticos	ANNA-1 y ANNA-2. Anti Amfifisina. Anti CRMP-5. Anti Ma2/Ta. Anti GAD65.
Extracelulares contra receptores de neurotransmisores, canales iónicos y proteínas sinápticas	Anti VGKC. Anti NMDA. Anti AMPA. Anti LGI1. Anti CASPR2. Anti Receptores de GABA _A y GABA _B . Anti VGCC. Anti mGluR5 y mGluR1. Anti Ganglionic AchR Anti GFAP. Anti DPPX. Anti Receptor de glicina. Anti DNER. Anti DRD2. Anti MOG.

ANNA-1 y ANNA-2: Anticuerpo anti neuronal nuclear tipo 1 y tipo 2; CRMP-5: Proteína mediadora de la respuesta a la colapsina 5; GAD65: Ácido glutámico descarboxilasa; VGKC: Complejo de canal de potasio dependiente de voltaje; NMDA: N-metil-D-aspartato; AMPA: Ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico; LGI1: Anticuerpo anti Glioma rico en leucina inactivado 1; CASPR2: Anticuerpo anti Proteína asociada a contactina 2; VGCC: Anticuerpo anti Canales de calcio voltaje dependientes; mGluR5 y mGluR1: Anticuerpo anti Receptor metabotrópico de glutamato 5 y 1; Ganglionic AchR: Anticuerpo anti Receptor ganglionar de acetilcolina; GFAP: Anticuerpo anti Proteína de ácido fibrilar glial; DPPX: Anticuerpo anti Proteína similar a la dipeptidil-peptidasa; DNER: Anticuerpo anti receptor relacionado con el factor epidermal Delta/Notchlike; DRD2: Anticuerpo anti receptor de Dopamina D2; MOG: Anticuerpo anti glucoproteína oligodendrocítica de mielina.

los cuales son mencionados en numerosos estudios que describen su posible relación con la epilepsia¹².

A nivel del sistema nervioso central este mimetismo molecular puede generar diversas expresiones patológicas, como encefalitis límbica y encefalomiелitis paraneoplásica (linfocitos T autorreactivos y anticuerpos onconeuronales), entidades que pueden generar convulsiones¹¹.

Infección por Virus Herpes

Las infecciones por Herpesviridae, dentro de los patógenos neurotrópicos, son una causa conocida de encefalitis como factor epileptogénico. Además de la neuroinflamación, se ha establecido la capacidad de inducir autoinmunidad contra distintos componentes del sistema nervioso central pre y postsinápticos por reactividad cruzada, y por la formación de

autoanticuerpos(13).

Particularmente, se han identificado anticuerpos contra el receptor de N-metil-D-aspartato (NMDAR) a nivel sérico y en el líquido cefalorraquídeo. No obstante, se han reportado casos de pacientes positivos para la infección de Virus herpes simple 1 y 2 con seronegatividad para autoanticuerpos contra NMDAR en otros tipos de infecciones virales(14).

Enfermedades autoinmunes sistémicas

Aunque las primeras descripciones de compromiso permanente o transitorio del sistema nervioso central se realizaron en pacientes con tiroiditis de Hashimoto, hoy existe evidencia en diversos modelos de enfermedad como la Diabetes Mellitus 1, Psoriasis, Artritis Reumatoide, Enfermedad de Graves, entre otras^{4,15}. Actualmente se estima que existe un riesgo 3.8 y 5.2 veces mayor de que se produzca epilepsia en el contexto de una enfermedad autoinmune en adultos y niños, respectivamente¹⁶. En el caso de pacientes epilépticos con lupus eritematoso sistémico, los valores elevados de anticuerpos anticardiolipina estarían relacionados con un mayor riesgo de convulsionar. De forma más general, se ha señalado que la producción periférica de citoquinas proinflamatorias se relaciona con la aparición de eventos convulsivos^{4,17}.

Autoinmunidad Materna y epilepsia en infancia

La asociación entre artritis reumatoide en padre o madre y la ocurrencia de cuadros epilépticos de inicio temprano ha sido verificada en series con cerca de dos millones de pacientes¹⁸. Adicionalmente se ha propuesto que este compromiso temprano podría deberse a la transferencia de autoanticuerpos o linfocitos activados que, durante el desarrollo embrionario, comprometería la integridad estructural del SNC¹⁹. En la misma línea, otros estudios

han relacionado la presencia de artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico con mayor riesgo de autismo, patología que se presume comprometería el desarrollo del sistema nervioso central por mecanismos de similar naturaleza²⁰.

Encefalomiелitis diseminada aguda

Es una enfermedad inmuno-mediada caracterizada por una desmielinización progresiva y síntomas neurológicos polifocales, que se dan principalmente en niños de entre 5-8 años y generalmente inicia después de 2 a 4 semanas de haber presentado una infección viral²¹. Su clínica es variada e incluye fiebre, cefalea y síntomas neurológicos focales como convulsiones, parestias, alteraciones visuales, entre otros²². Existe asociación entre los anticuerpos anti glucoproteína oligodendrocítica de mielina (MOG) y la encefalomiелitis diseminada aguda²³. Así, el proceso neuroinflamatorio y desmielinizante desencadenado puede implicar la presencia de convulsiones aisladas²⁴ o incluso como manifestación inicial en ausencia del cuadro clínico y patológico completo²⁵.

Encefalitis Autoinmune

El compromiso inflamatorio del encéfalo podrá con mucha probabilidad generar convulsiones. A continuación, se describen diversas formas de encefalitis de etiología autoinmune y/o inmunomediadas:

- Encefalitis asociada a anticuerpos anti NMDA: Corresponde a la encefalitis mediada por anticuerpos más común, que inicia generalmente con un síndrome febril inespecífico que progresa en un par de semanas a cuadros de ansiedad, alucinaciones, pérdida de memoria de corto plazo y convulsiones que frecuentemente son del tipo tónico clónicas. Con el paso del tiempo, se va desarrollando disquinesia orofacial y afectación del sistema nervioso autónomo. El electroencefalograma muestra

actividad delta generalizada, mientras que la resonancia magnética evidencia hiperintensidades en áreas neocorticales, progresando con el tiempo a atrofia cerebral global(15). Se han visto encefalitis que en menor medida se asocian a anticuerpos contra receptores GABAA²⁶, GABAB²⁷, mGlu5, AMPA, TPO (Tiroperoxidasa), TG (Tiroglobulina), GAD65, VGKC, etc(15).

- Encefalitis de Rasmussen: de comportamiento crónico, se presenta mayoritariamente en pacientes pediátricos, en los que afecta un solo hemisferio cerebral. La inflamación genera convulsiones habitualmente refractarias, inicialmente focales o unilaterales que progresan hasta volverse multifocales. Suelen acompañarse de hemiparesia, afasia, y déficit cognitivo. A nivel molecular, hay presencia de anticuerpos contra el receptor de glutamato GluR3(4,28). A nivel anatomopatológico, se ha demostrado la presencia de poblaciones limitadas de linfocitos T en el cerebro, además de cambios inflamatorios como linfocitos perineuronales y conglomerados de linfocitos T perivascuales, y neurofagia²⁸.

- Síndrome epiléptico relacionado con infecciones febriles (FIRES): También conocido como New-Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) o Acute Encephalitis with repetitive partial seizures (AERRPS). Se caracteriza por un cuadro de fiebre que cede poco antes del inicio súbito de convulsiones. Este cuadro febril prodrómico se ha asociado a neumonía e infecciones de la vía aérea superior²⁹. El análisis de líquido cefalorraquídeo (LCE) se suele encontrar pleocitosis, niveles de proteínas elevados, pero sin evidencia de anticuerpos ni positividad en los cultivos del líquido. No obstante, se han descrito niveles elevados de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias y proconvulsivantes como IL-6, MIF (macrophage migration inhibitory factor), IL-8, CXCL10, entre otras^{15,30}.

- Encefalitis límbica: inflamación

regional del encéfalo por causas paraneoplásicas o infecciosas. Afecta principalmente el lóbulo temporal, aunque puede afectar otros lóbulos, teniendo como sintomatología principal la alteración del comportamiento y cognición. En el caso de etiologías paraneoplásicas se han descrito anticuerpos onconeuronales como Hu³¹, Ma/Ta, CRMP5, Anfifisina, VGCC, LGI1, entre otros³², y también se han descrito anticuerpos anti NMDA, anti GAD65³³ y VGKC que otorgan el carácter de autoinmunidad a esta enfermedad y cuya manifestación suele incluir crisis convulsivas¹⁵.

Consideraciones diagnósticas y terapéuticas en desarrollo

La presencia de autoanticuerpos no es decisiva en el diagnóstico, pues hay pacientes seronegativos con clínica sugerente de epilepsia autoinmune. Algunos de estos casos pueden responder satisfactoriamente a la inmunosupresión³⁴. En términos teóricos, la detección de autoanticuerpos incluye detecciones de inmunoglobulinas contra GAD65 (glutamic acid decarboxylase), y antígenos neuronales como NMDAR y complejos de canales de potasio activados por voltaje (VGKC), complejos LGI1, y CASPR2 (contactin-associated proteinlike 2), entre otros, a nivel sérico y en LCR(4).

Los estudios de imágenes también aportan información sobre la existencia de inflamación en el encéfalo. La Resonancia magnética permite identificar signos inflamatorios como edema, zonas hiperintensas en T2 y FLAIR, captación de medio de contraste, etc. Las técnicas de medicina nuclear, adicionalmente, (ej. PET con F18-fluorodeoxiglucosa (F-FDG-PET)), pueden identificar áreas de hipermetabolismo cuando la corteza se encuentra en un estado reactivo agudo, o hipometabolismo en zonas con atrofia. No obstante, los resultados estructurales y funcionales de Resonancia Magnética y F-FDG-PET pueden no ser

congruentes^{9,35}.

A nivel terapéutico, la plasmaféresis ha demostrado reducir la frecuencia de las convulsiones y mejorar la función neurológica, mientras que el tratamiento con corticoesteroides, inmunoglobulina, anticuerpos monoclonales, entre otros, han tenido resultados incongruentes en encefalitis de Rasmussen^{4,28}. El éxito, ya sea parcial o total, de estas estrategias terapéuticas corresponde a una corroboración amplia del rol del sistema inmune tanto en la generación como en la mantención de las crisis convulsivas y los síndromes epilépticos.

CONCLUSIONES

La epilepsia como enfermedad específica, así como la relevancia de las crisis convulsivas como manifestación clínica principal o accesoria de diversos cuadros tienen una prevalencia tal que justifican la revisión del estado del arte en este campo. Adicionalmente, la frecuencia con que se estima que los mecanismos autoinmunitarios participarían en la génesis de los casos que hasta el momento permanecen como idiopáticos hace imprescindible considerar los mecanismos expuestos en el presente artículo, al menos de manera global. No

obstante, lo anterior es importante reconocer que la disponibilidad de las mediciones serológicas o imagenológicas necesarias para el estudio con este enfoque suele ser limitada hasta el momento en diversos contextos clínicos.

Importantes avances en la comprensión de los mecanismos autoinmunes propios de la enfermedad han tenido lugar en los últimos años, dando lugar a posibles opciones terapéuticas en campos que, en décadas pasadas, se consideraban fuera del espectro del tratamiento médico, observándose nuevas oportunidades de influir en la evolución de la enfermedad y calidad de vida de las personas afectadas. Los diversos tipos de crisis convulsivas y síndromes epilépticos descritos cursan con amplia variabilidad en los resultados del estudio serológico, clínico e imagenológico. Por ello, en diversos ámbitos de los abarcados en este artículo la evidencia concluyente es escasa. Una visión actualizada del estado del arte proveerá al lector una perspectiva de las oportunidades de investigación en este campo y de la importancia relativa de considerar los mecanismos inmunomediados para la comprensión clínica y las definiciones terapéuticas.

Resumen

Introducción: La epilepsia es un desorden neurológico crónico caracterizado por crisis convulsivas recurrentes, y constituye uno de los trastornos neurológicos con mayor prevalencia global. Una de las etiologías que ha cobrado mayor relevancia en el último tiempo es la autoinmunidad, la que ha venido a dar explicación a muchos casos de epilepsia idiopática o refractaria a tratamientos convencionales.

Métodos: Se realizó una búsqueda avanzada asociada a filtros en la plataforma PubMed con los términos “epilepsy” y “autoimmunity”. Se seleccionaron 17 artículos de un total de 98 publicados desde el año 2010 en adelante, y que aportaban más datos desde la fisiopatología.

Resultados: En base a la literatura, se describen los principales mecanismos de

autoinmunidad que generan epilepsia entre los destacan generación de autoanticuerpos, desregulación del perfil de citoquinas y pérdida del control de linfocitos T autorreactivos, fenómenos que redundan en neuroinflamación y que se originan en el contexto de infecciones, síndromes paraneoplásicos, autoinmunidad materna transferida a hijos, encefalitis autoinmune, entre otras.

Conclusiones: En los últimos años ha habido grandes avances en la comprensión de la epilepsia autoinmune, sin embargo, aún queda mucho por comprender. Pese a lo prometedor que es el descubrimiento de anticuerpos, existen muchos casos de epilepsia con seronegatividad, o casos con la presencia de anticuerpos, pero no la epilepsia autoinmune. Cabe destacar que se debe precisar mecanismos diagnósticos eficaces y específicos que permitan generar protocolos terapéuticos atingentes y resolutivos.

Palabras claves: Epilepsia, autoinmunidad, anticuerpos.

Referencias Bibliográficas

- 1.- GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2016). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 2015; 388: 1545–1602.
- 2.- Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58: 522–530.
- 3.- Devinsky O, Vezzani A, O'Brien TJ, Jette N, Scheffer IE, de Curtis M, et al. Epilepsy. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 18024.
- 4.- Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, Conte M, Gallo A, Attanasio G, et al. Autoimmune epilepsy. *Autoimmun Rev* 2016;15: 221-5.
- 5.- Quek AML, O'Toole O. Autoimmune Epilepsy: The Evolving Science of Neural Autoimmunity and Its Impact on Epilepsy Management. *Semin Neurol* 2018; 38: 290-302.
- 6.- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58: 512–521.
- 7.- Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram TZ. The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 31-40.
- 8.- Librizzi L, Noè F, Vezzani A, de Curtis M, Ravizza T. Seizure-induced brain-borne inflammation sustains seizure recurrence and blood-brain barrier damage. *Ann Neurol* 2012; 72: 82-90.
- 9.- Quek AM, Britton JW, McKeon A, So E, Lennon VA, Shin C, et al. Autoimmune epilepsy: clinical characteristics and response to immunotherapy. *Arch Neurol* 2012; 69: 582-93.
- 10.- McKeon A, Pittock SJ. Paraneoplastic encephalomyelopathies: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol* 2011; 122: 381–400.
- 11.- Lancaster E. Paraneoplastic Disorders. *Continuum (Minneapolis)* 2017; 23: 1653-1679.
- 12.- Dubey D, Singh J, Britton JW, Pittock

- SJ, Flanagan EP, Lennon VA, et al. Predictive models in the diagnosis and treatment of autoimmune epilepsy. *Epilepsia* 2017; 58: 1181–1189.
- 13.- Lucchese G. Herpesviruses, autoimmunity and epilepsy: Peptide sharing and potential cross-reactivity with human synaptic proteins. *Autoimmun Rev* 2019; 18: 102367.
- 14.- Poulheim F, Esposito L, Elger CE, Eis-Hübinger AM, Becker AJ, Niehusmann P. Large-scale analysis of herpesviridae in epilepsy-patients with signs of autoimmune encephalitis. *Seizure* 2017; 53: 100-102.
- 15.- Gaspard N. Autoimmune Epilepsy. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2016; 22: 227-45.
- 16.- Ong MS, Kohane IS, Cai T, Gorman MP, Mandl KD. Population-level evidence for an autoimmune etiology of epilepsy. *JAMA Neurol* 2014; 71: 569-74.
- 17.- Lin Z, Si Q, Xiaoyi Z. Association between epilepsy and systemic autoimmune diseases: A meta-analysis. *Seizure* 2016; 41: 160-6.
- 18.- Rom AL, Wu CS, Olsen J, Jawaheer D2, Hetland ML2, Christensen J, et al. Parental rheumatoid arthritis and childhood epilepsy: a nationwide cohort study. *Neurology* 2016; 87: 2510–2516.
- 19.- Dale RC, Brenton JN. Maternal autoimmunity is a risk factor for common neurologic diseases of childhood. *Neurology* 2016; 87: 2502-2503.
- 20.- Brimberg L, Sadiq A, Gregersen PK, Diamond B. Brain-reactive IgG correlates with autoimmunity in mothers of a child with an autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry* 2013; 18: 1171–1177.
- 21.- Gray MP1, Gorelick MH. Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Pediatr Emerg Care* 2016; 32: 395-400.
- 22.- Leake JA, Albani S, Kao AS, Senac MO, Billman GF, Nespeca MP, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in childhood: epidemiologic, clinical and laboratory features. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 756–764.
- 23.- Ramanathan S, Mohammad S, Tantsis E, Nguyen TK, Merheb V, Fung VSC, et al. Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89: 127–37.
- 24.- Hacohen Y, Wong YY, Lechner C, Jurynczyk M, Wright S, Konuskan B, et al. Disease course and treatment responses in children with relapsing myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody associated disease. *JAMA Neurol* 2018; 75: 478–87.
- 25.- Ramanathan S, O'grady GL, Malone S, Spooner CG, Brown DA, Gill D, Brilot F, Dale RC. Isolated seizures during the first episode of relapsing myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated demyelination in children. *Dev Med Child Neurol* 2019; 61: 610-614.
- 26.- Petit-Pedrol M, Armangue T, Peng X, Bataller L, Cellucci T, Davis R, et al. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABAA receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2014; 13: 276Y286.
- 27.- Lancaster E, Lai M, Peng X, Hughes E, Constantinescu R, Raizer J, et al. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol* 2010; 9: 67Y76.
- 28.- Yeshokumar AK, Pardo CA. Autoimmune Epilepsies. *Semin Pediatr Neurol*. 2017; 24: 161-167.
- 29.- van Baalen A, Häusler M, Boor R,

- Rohr A, Sperner J, Kurlemann G, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): a nonencephalitic encephalopathy in childhood. *Epilepsia* 2010; 51: 1323–8.
- 30.- Sakuma H, Tanuma N, Kuki I, Takahashi Y, Shiomi M, Hayashi M. Intrathecal overproduction of proinflammatory cytokines and chemokines in febrile infection-related refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 820Y822.
- 31.- Honnorat J, Didelot A, Karantoni E, Ville D, Ducray F, Lambert L, et al. Autoimmune limbic encephalopathy and anti-Hu antibodies in children without cancer. *Neurology* 2013; 80: 2226Y2232.
- 32.- Voltz R, Gultekin SH, Rosenfeld MR, Gerstner E, Eichen J, Posner JB, et al. A serologic marker of paraneoplastic limbic and brain-stem encephalitis in patients with testicular cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1788Y1795.
- 33.- Boronat A, Sabater L, Saiz A, Dalmau J, Graus F. GABA(B) receptor antibodies in limbic encephalitis and anti-GAD-associated neurologic disorders. *Neurology* 2011; 76: 795Y800.
- 34.- Toledano M, Pittock SJ. Autoimmune Epilepsy. *Semin Neurol* 2015; 35: 245-58.
- 35.- Guerin J, Watson RE, Carr CM, Liebo GB, Kotsenas AL. Autoimmune epilepsy: findings on MRI and FDG-PET. *Br J Radiol.* 2019; 92: 20170869.

Correspondencia:

Tomás Labbé Atenas, MD, PhD.
Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias
Médicas, Universidad de Santiago de Chile.
tomas.labbe@usach.cl