

# Encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA. Descripción de una paciente sin tumor asociado y revisión de la bibliografía

Sonia Herrero-Velázquez, Ángel Luis Guerrero-Peral, Gonzalo Gámez-Leyva, M. Nieves Fernández-Buey, Ana Conde, Margarita Rodríguez, Esther Rojo-Martínez, Julio Pascual, M. Rosario Fernández-Herranz, Josep Dalmau-Obrador

**Introducción.** Recientemente se ha descrito una forma grave de encefalitis aguda asociada a anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). Este cuadro ocurre en jóvenes, no siempre con un tumor subyacente y, pese a la gravedad inicial, su identificación y tratamiento precoz pueden llevar a recuperaciones sin secuelas. Presentamos un nuevo caso y revisamos los conocimientos disponibles acerca de esta nueva entidad.

**Caso clínico.** Mujer de 22 años de edad que acudió a nuestro centro como consecuencia de un trastorno progresivo del comportamiento. Durante los días siguientes, un deterioro del nivel de conciencia hizo necesario el soporte respiratorio. Una resonancia magnética craneal mostró lesiones hiperintensas principalmente en regiones temporales profundas. El estudio de líquido cefalorraquídeo reveló pleocitosis con predominio linfocitario y anticuerpos contra el receptor NMDA. En el estudio complementario no se apreció tumor subyacente. El tratamiento con corticosteroides e inmunoglobulinas dio lugar a una lenta pero continua mejoría. Al cabo de un año de seguimiento no ha presentado recidivas, no ha aparecido tumor alguno y la paciente se ha reintegrado a sus actividades habituales. Incluso una atrofia temporal llamativa desarrollada al inicio del cuadro se ha ido resolviendo en estudios de neuroimagen de control.

**Conclusión.** La encefalitis por anticuerpos anti-NMDA es una enfermedad recientemente caracterizada, pero, de acuerdo con los datos disponibles hasta la fecha, relativamente frecuente. Clínicamente bien definida, la sospecha de esta entidad hará posible un diagnóstico definitivo y la instauración de un tratamiento precoz.

**Palabras clave.** Anticuerpos anti-NMDA. Antígenos de la membrana neuronal. Antígenos del neurópilo del hipocampo. Encefalitis asociada a anticuerpos NMDA. Inmunodiagnóstico. Síndrome paraneoplásico.

## Introducción

La encefalitis límbica ha sido, hasta ahora, una entidad poco conocida y aún menos identificada en la práctica clínica. Fue definida como tal en la segunda mitad del siglo pasado [1]. En la mayoría de los casos aportados inicialmente se describió la asociación a un proceso tumoral subyacente, en su mayoría cáncer de pulmón de células pequeñas.

El hallazgo en estos pacientes de anticuerpos frente a antígenos intracelulares y, más recientemente, frente a antígenos extracelulares, ha permitido ampliar la correlación clínico-inmunológica, que ha supuesto no sólo el aumento de casos diagnosticados, sino también la descripción de presentaciones fuera del contexto de un síndrome paraneoplásico.

En este nuevo escenario definido por los avances de las técnicas de inmunodiagnóstico, la encefalitis límbica relacionada con anticuerpos frente a anti-

genos de superficie del neurópilo del hipocampo, concretamente los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), constituye una entidad que debe tenerse en cuenta, con características clínicas bien delimitadas, con posibilidades terapéuticas reales y donde el pronóstico, pese a la gravedad de la presentación inicial, puede ser bueno.

La notificación de un nuevo caso de encefalitis límbica con anticuerpos frente al receptor NMDA y sin tumor subyacente nos permite revisar el estado de la cuestión en esta entidad.

## Caso clínico

Mujer de 22 años de edad con antecedentes familiares de neoplasia de colon (su padre), que apareció en la quinta década de la vida. Antecedentes personales de pólipo de colon extirpado cinco años antes y poliquistosis ovárica.

Servicio de Neurología (S. Herrero-Velázquez, A.L. Guerrero-Peral, M.N. Fernández-Buey, E. Rojo-Martínez, M.R. Fernández-Herranz); Servicio de Radiología (M. Rodríguez); Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Servicio de Neurología; Complejo Hospitalario de Salamanca (G. Gámez-Leyva, A. Conde). Servicio de Neurología; Hospital Universitario Marqués de Valdecilla; Santander, Cantabria, España (J. Pascual). Departamento de Neurología; Universidad de Pennsylvania; Philadelphia, Estados Unidos (J. Dalmau-Obrador).

### Correspondencia:

Dr. Ángel L. Guerrero Peral. Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario. Avda. Ramón y Cajal, 3. E-47005 Valladolid.

### E-mail:

gueneurol@gmail.com

### Agradecimientos:

A los Dres. Graus y Saiz, del Servicio de Neurología del Hospital Clínic de Barcelona, por su revisión de este manuscrito.

Presentado parcialmente como póster en el XIX Congreso de la Sociedad Europea de Neurología. Milán, junio de 2009.

**Aceptado tras revisión externa:** 07.04.10.

### Cómo citar este artículo:

Herrero-Velázquez S, Guerrero-Peral AL, Gámez-Leyva G, Fernández-Buey MN, Conde A, Rodríguez M, et al. Encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA. Descripción de una paciente sin tumor asociado y revisión de la bibliografía. Rev Neurol 2010; 50: 661-6.

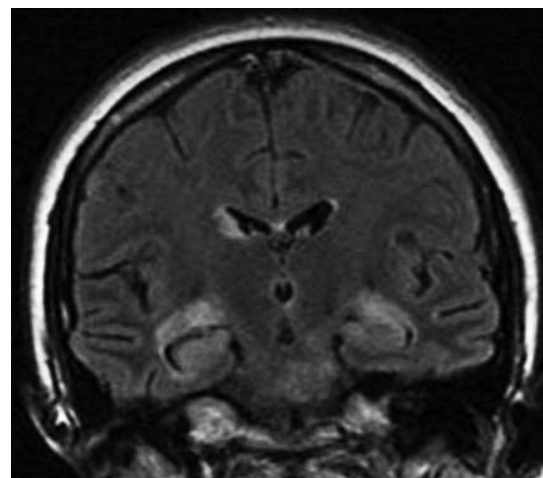
© 2010 Revista de Neurología

Sin síntomas prodrómicos aparentes, comenzó con apatía, astenia, actitud regresiva y alucinaciones auditivas con contenido musical. El inicio del proceso se relacionó temporalmente con una ruptura sentimental. Durante un mes, estos síntomas aumentaron en intensidad y la paciente ingresó en la planta de hospitalización de psiquiatría con el diagnóstico clínico de cuadro psicótico-disociativo; inició tratamiento con neurolépticos y benzodiacepinas. El cuadro continuó progresando y apareció hipotonía generalizada, disminución del nivel de conciencia, incontinencia urinaria, fiebre sin foco aparente, nistagmo y paresia del VI par izquierdo. Asimismo, se apreció rigidez ocasional con paratonía y protrusión lingual. Al sexto día de su ingreso en Psiquiatría, la paciente presentó un deterioro progresivo del nivel de conciencia que hizo necesario soporte respiratorio con intubación orotraqueal. En la Unidad de Cuidados Intensivos presentó crisis epilépticas en forma de estado convulsivo generalizado.

El estudio bioquímico general así como la determinación de hormonas tiroideas, perfil autoinmune, marcadores tumorales y anticuerpos onconeuronales, además de los anticanales de potasio voltaje-dependientes (VGKC), no aportó alteraciones significativas salvo unos anticuerpos antinucleares (ANA) positivos a 1/160. Se realizó un estudio de resonancia magnética (RM) craneal que mostró lesiones hiperintensas en secuencias de TR largo e hipointensas en secuencia T<sub>1</sub>, sin restricción en la difusión ni efecto masa, localizadas en regiones temporales profundas bilaterales, así como en tálamos, núcleo caudado derecho, corteza insular derecha, y periferia de la protuberancia y de ambos pedúnculos cerebelosos medios (Fig. 1). En la punción lumbar se obtuvo un líquido cefalorraquídeo (LCR) con 30 leucocitos/mm<sup>3</sup> (90% linfocitos) con proteinorraquia y glucorraquia normales. Los resultados de los estudios microbiológicos y serológicos, incluyendo la reacción en cadena de la polimerasa para el grupo herpes, fueron negativos y las bandas oligoclonales aparecieron ligeramente positivas con un índice de IgG de 0,75. Los anticuerpos anti-NMDA fueron positivos en el LCR. Se completó el estudio con una tomografía computarizada (TC) toracoabdominopélvica, colonoscopia y ecografía transvaginal, y se descartó la presencia de una neoplasia.

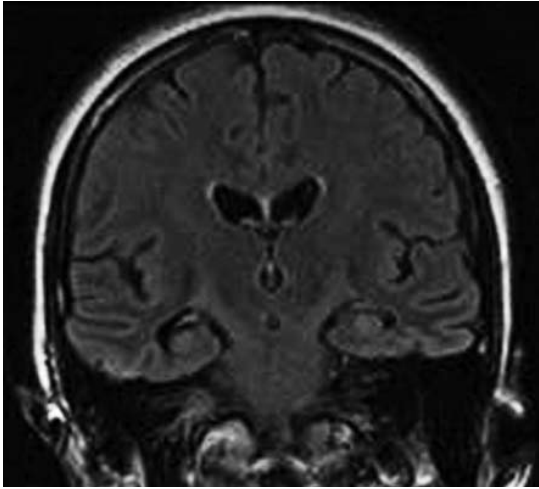
Previo a su ingreso en la unidad de cuidados intensivos, ante la tórpida evolución clínica y el resultado del estudio radiológico, se considera la encefalitis herpética como posibilidad diagnóstica, motivo por el que se inició tratamiento con aciclo-

**Figura 1.** Resonancia magnética cerebral potenciada en FLAIR: hiperintensidad de señal en ambos lóbulos temporales mediales, núcleo caudado derecho, puente y pedúnculos cerebrales medios.

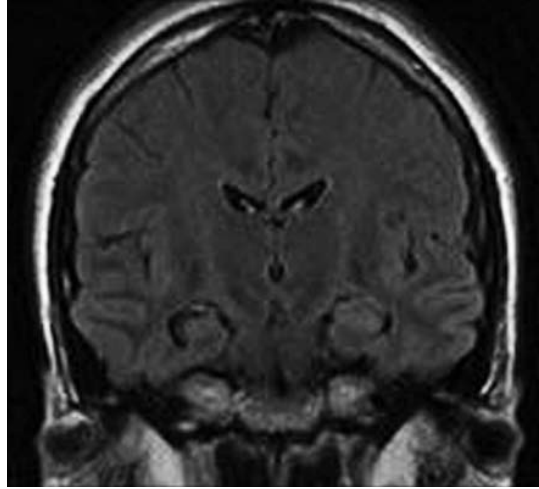


vir. Ante la negatividad del estudio microbiológico fue retirado posteriormente. De un modo paralelo, se añadieron al tratamiento pulsos venosos de metilprednisolona ante la duda razonable de un proceso de origen autoinmune, como otra posibilidad diagnóstica. Posteriormente, se llevó a cabo infusión de inmunoglobulinas en dosis de 2 g/kg de peso repartida en cinco sesiones en días consecutivos. El tratamiento dio lugar a una mejoría progresiva de la situación neurológica y sistémica en las semanas siguientes, pero persistía una alteración de la memoria anterógrada importante que se correlacionaba con una atrofia temporal mesial en el estudio de RM cerebral, en el que el volumen lesional disminuyó en secuencias de TR largo (Fig. 2). Estudios electroencefalográficos (EEG) seriados evolucionaron de una lentificación difusa con brotes generalizados con frecuencia pseudoperiódica a una progresiva normalización posterior. La paciente permaneció ingresada un total de 85 días y fue dada de alta consciente, con marcha autónoma, sin crisis comiciales y con la mencionada amnesia anterógrada, así como alteraciones conductuales de grado moderado. Un mes después se había normalizado la conducta y se apreciaba franca recuperación de la memoria. A los tres meses del alta, la paciente reanudó sus estudios. Al año de seguimiento, ha normalizado con éxito su actividad académica y social sin evidencia de recidiva clínica. Tiene revisiones periódicas en el departamento de ginecología, y ni las exploraciones clíni-

**Figura 2.** Resonancia magnética cerebral potenciada en FLAIR: atrofia en los lóbulos temporales mediales.



**Figura 3.** Resonancia magnética cerebral de control potenciada en FLAIR: disminución de la atrofia en los lóbulos temporales mediales.



cas ni las ecografías transvaginales muestran lesión tumoral alguna. Estudios de RM craneal de control han revelado una progresiva desaparición de la atrofia temporal descrita (Fig. 3).

## Discusión

El sistema límbico está constituido por un conjunto de estructuras nucleares y de tractos situados alrededor del tálamo de un modo anular, que actúa como principal regulador del control emocional y de la codificación de la memoria. A mediados del siglo pasado se describió por primera vez un cuadro de encefalitis subaguda con afectación predominante en regiones límbicas, que se correlacionó conforme se repetían las descripciones clínicas, con síntomas como irritabilidad, depresión, trastornos del sueño, alucinaciones, crisis convulsivas y afectación de la memoria a corto plazo. La posterior asociación de este cuadro con una neoplasia subyacente le dio la consideración de síndrome paraneoplásico. El carcinoma pulmonar de células pequeñas (CPCP) fue el primero en el que se describió, con la suma después otros tumores como el linfoma de Hodgkin, timomas, leucemia mieloide crónica, cáncer de testículo, ovario o mama, o teratomas de ovario [2,3]. La identificación de un primer anticuerpo, el anti-Hu, que reaccionaba frente a células tumorales del CPCP y estructuras intrace-

lulares neuronales en pacientes afectados de este síndrome, no sólo apoyó la patogenia inmune del proceso sino que posibilitó el ensayo terapéutico con inmunosupresores. Otros anticuerpos (anti-Ma2, anifisina, CV2/CRMP5) con similar mecanismo de acción fueron identificados, todos ellos en pacientes con cuadros clínicos de encefalitis límbica y tumor subyacente. En la mayoría de los casos, la respuesta obtenida con la terapia inmunosupresora no es muy alentadora, probablemente por tratarse patológicamente de respuestas citotóxicas [4] mediadas por linfocitos T. Por ello, se consideró que estos anticuerpos aunque podían ser buenos marcadores no eran patógenos [5]. Únicamente casos aislados de encefalitis en varones menores de 40 años de edad asociadas a tumores testiculares con anticuerpos anti-Ma2 presentaron una respuesta favorable a la resección tumoral o a la inmunosupresión.

En estos últimos años, los avances en las técnicas de inmunodiagnóstico han permitido seguir describiendo anticuerpos frente a estructuras intracelulares neuronales, y han dado lugar al hallazgo de nuevos anticuerpos que reaccionan frente a antígenos de superficie [4,6-8].

Así, la encefalitis asociada con anticuerpos que reaccionan frente a los receptores NMDA del neuropilo del hipocampo constituye uno de los subgrupos de encefalitis límbicas por anticuerpos extracelulares recientemente descritos. Supone alrededor del 70-75% de las encefalitis límbicas autoinmunes me-

diadas por anticuerpos extracelulares [4]. El receptor NMDA está formado por heterómeros de NR1 y NR2, con afinidad por la glicina y al glutamato respectivamente, y la unidad funcional del receptor es la formada conjuntamente por NR1/NR2B [4]. Las primeras descripciones, compatibles con esta entidad, sin la sospecha de que el proceso era autoinmune, aparecen en la literatura a partir de 1981 [3,9,10]. Pese a no estar determinado el marcador inmunológico, en 2005 se publica una serie de cuatro casos [11] en los que se sugiere el perfil sindrómico y en cuyas muestras biológicas se identifican posteriormente anticuerpos de membrana contra el neuropílo del hipocampo. Desde entonces, la asociación de clínica y perfil inmunológico se han repetido en nuevos casos [12-14], ocasionalmente sin identificación de neoplasia subyacente asociada [5,6,15].

Respecto al fenotipo de la encefalitis con anticuerpos anti-NMDA [13,14], recientemente se ha publicado un estudio de 100 pacientes afectos de esta patología [17]. El cuadro es clínicamente bastante homogéneo y tiene unas características que se repiten en la mayoría de los casos. Afecta principalmente a mujeres jóvenes (edad media: 23 años; intervalo: 5-76 años). En cuanto a su inicio, en el 85% de los pacientes en los que se dispone de ese dato, existen síntomas prodrómicos, como cefalea, febrícula o viriasis inespecífica. Pese a este pródromo pseudogripal [12,14,16], la negatividad en la búsqueda de virus en estudios microbiológicos en LCR, suero, biopsias cerebrales o incluso en las escasas autopsias realizadas es constante, por lo que se cree que forma parte de la activación inmunológica temprana [16]. Posteriormente aparecen síntomas psiquiátricos como ansiedad, agitación, pensamientos paranoides, o alucinaciones visuales o auditivas, y, en ocasiones, el primer síntoma es la alteración de la memoria a corto plazo [16]. No es infrecuente, como en nuestro caso, que los pacientes sean inicialmente hospitalizados en el servicio de psiquiatría. Posteriormente, hasta el 76% de los pacientes sufre crisis epilépticas, con más frecuencia generalizadas y en el 88% de los casos, disminución del nivel de conciencia con hipoventilación central que puede requerir soporte respiratorio durante un tiempo medio de ocho semanas [16]. Hasta el 86% presenta discinesias, la mayoría de las veces oculofaciales. También se han descrito cuadros de inestabilidad autonómica con labilidad tensional, alteraciones del ritmo cardíaco, diaforesis o disritmias cardíacas, que en ocasiones requieren la implantación de un marcapasos [16].

La asociación con algún tipo de tumor varía en función de la edad y el sexo. En mujeres se trata

principalmente de teratomas de ovario y ocasionalmente de mediastino [6,11-16]. Un estudio reciente mostró que mientras el 56% de mujeres mayores de 18 años de edad tenía un teratoma de ovario, la frecuencia de teratomas en niñas menores de 14 años de edad era del 9% [16]. En los varones, la identificación de tumores es muy infrecuente [16]. El cuadro neurológico puede preceder al diagnóstico del tumor entre tres semanas y cuatro meses [13,16]. En la literatura también se describen casos de encefalitis límbica sin tumor subyacente con hasta seis años de seguimiento posterior sin aparición de tumor [17].

En cuanto a las alteraciones en las exploraciones complementarias realizadas en estos pacientes [3-5,14,16,18], se detectan frecuentemente pleocitosis linfocitaria e hiperproteínorraquia en LCR, así como síntesis intratecal de anticuerpos. Los estudios EEG muestran de forma casi constante en la fase aguda del cuadro de anomalías, principalmente lentificación focal o generalizada.

Más variables son los resultados en los estudios de RM; hay hallazgos patológicos en algo más de la mitad de los pacientes, generalmente aumento de la intensidad de la señal en secuencias de TR largo, con mayor frecuencia localizada en los lóbulos temporales mediales, pero también es posible la afectación de la corteza, cerebelo, tronco, ganglios basales, cuerpo caloso, hipotálamo, región periventricular, e incluso médula y cordones espinales. Está descrita la desaparición de estas lesiones en los casos con buena respuesta a la inmunoterapia o la resección tumoral.

La detección y extirpación precoz del tumor cuando está presente, y el tratamiento con corticosteroides, inmunoglobulinas o plasmáferesis confieren un mejor pronóstico y menor posibilidad de recidivas principalmente cuando se lleva a cabo de forma precoz [16]. Recientemente se ha propuesto la utilidad del rituximab [19].

A pesar de la gravedad de la presentación inicial, el 75% de los pacientes se recupera por completo o presentan un déficit residual leve, y el 25% fallece o tiene secuelas graves [16]. El 85% de los pacientes dados de alta con déficit ligeros presenta, como en nuestro caso, signos de disfunción del lóbulo temporal. La recuperación puede durar meses [16].

En cuanto a las recurrencias, se han registrado en el 15% de los casos, a veces, hasta en tres ocasiones [16]. Cuando la encefalitis se asocia a un tumor, la recurrencia clínica y la recidiva tumoral acontecen simultáneamente [12,14]. La recuperación de la recurrencia puede ser completa.

Llama la atención, además del buen pronóstico clínico descrito en un porcentaje significativo de ca-

sos, que la atrofia, en ocasiones importante, detectada en la RM frontal o temporal puede ser reversible, como también se observa en el seguimiento del caso que presentamos [20]. Esto contrasta con las encefalitis paraneoplásicas clásicas asociadas a anticuerpos intracelulares en las que las alteraciones radiológicas son, por lo general, irreversibles.

En conclusión, las encefalitis autoinmunes, paraneoplásicas o no, representan un proceso clínico de difícil diagnóstico [21], aunque su sospecha diagnóstica y tratamiento precoz pueden modificar favorablemente el pronóstico del paciente. En el momento actual disponemos de una batería de pruebas inmunológicas que nos permitirán filiar muchos de estos procesos, dentro de los cuales las encefalitis asociadas a anticuerpos anti-NMDA tienen una presentación clínica muy bien definida. Pero ante una clara sospecha, la espera de la confirmación de estas pruebas no debería demorar el inicio del tratamiento inmunomodulador o inmunosupresor.

#### Bibliografía

1. Corsellis J, Golderg GJ, Norton AR. 'Limbic encephalitis' and its association with carcinoma. *Brain* 1968; 91: 481-96.
2. Graus F, Delattre J, Antoine J, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1135-40.
3. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological finding and tumor association in 50 patients. *Brain* 2000; 123: 1481-94.
4. Dalmau J, Bataller L. Encefalitis límbica: los nuevos antígenos de membrana y propuesta de una clasificación clínico-inmunológica con implicaciones terapéuticas. *Neurología* 2007; 22: 526-37.
5. Vincent A, Bien CG. Anti-NMDA-receptor encephalitis: a cause of psychiatric, seizure, and movement disorders in young adults. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1074-5.
6. Graus F, Saiz A, Lai M, Bruna J, López F, Sabater L, et al. Neuronal surface antigen antibodies in limbic encephalitis. Clinical-immunologic associations. *Neurology* 2008; 71: 930-6.
7. Graus F, Saiz A. Encefalitis límbica: un síndrome probablemente infradiagnosticado. *Neurología* 2005; 20: 24-30.
8. Cervantes-Arriaga A, Vargas-Cañas S, Rodríguez-Violante M. Uso clínico de autoanticuerpos en neurología. *Rev Neurol* 2008; 47: 89-98.
9. Delong GR, Bean SC, Brown FR III. Acquired reversible autistic syndrome in acute encephalopathic illness in children. *Arch Neurol* 1981; 38: 191.
10. Sebire G, Devictor D, Huault G, Aicardi J, Landrieu P, Tardieu M. Coma associated with intense bursts of abnormal movements and long-lasting cognitive disturbances: an acute encephalopathy of obscure origin. *J Pediatr* 1992; 121: 845.
11. Vitaliani R, Mason W, Ances B, Zwerdling T, Jiang Z, Dalmau J. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2005; 58: 594-604.
12. Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuán J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007; 61: 25-36.
13. Kataoka H, Dalmau J, Ueno S. Paraneoplastic encephalitis associated with ovarian teratoma and N-methyl-D-aspartate receptor antibodies. *Eur J Neurol* 2008; 15: e5-6.
14. Iizuka T, Sakai F, Ide T, Monzen T, Yoshii S, Iigaya M, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology* 2008; 70: 504-11.
15. Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 2009; 66: 11-8.
16. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1091-8.
17. Prats-Viñas JM, Gaztañaga-Expósito R, Palacio-Pina M. Encefalitis límbica no paraneoplásica. *Rev Neurol* 2003; 36: 335-7.
18. Ances BM, Vitaliani R, Taylor RA, Liebeskind DS, Voloschin A, Houghton DJ, et al. Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates. *Brain* 2005; 128: 1764-77.
19. Darnell RD, Posner JB. Autoimmune encephalopathy: the spectrum widens. *Ann Neurol* 2009; 66: 1-2.
20. Iizuka T, Yoshii S, Ide T, Hamada J, Sakai F, Kan S, et al. Reversible brain atrophy in anti-NMDA receptor encephalitis: A long-term observational study. *Neurology* 2009 (Suppl 3); 72: A27-28.
21. Ramos-Rivas M, Rojas-Velasco G, Acuña-Hidalgo R, Márquez-Valero OA, Arellano-Bernal RH, Castro-Martínez E. Encefalitis límbica paraneoplásica: una entidad de difícil diagnóstico. *Rev Neurol* 2009; 48: 311-6.

#### Encephalitis due to antibodies against the NMDA receptor. A case report of a female patient with no associated tumour and a literature review

**Introduction.** A severe form of acute encephalitis associated to antibodies against the N-methyl D-aspartate (NMDA) receptor has recently been reported. This clinical picture occurs in young people, not always with an underlying tumour and, despite the initial severity, if identified and treated at an early stage, complete recovery without any kind of sequelae can be achieved. We report on a new case and review the body of knowledge currently available on this recently identified condition.

**Case report.** A 22-year-old female who visited our centre due to a progressive conduct disorder. Over the days that followed, deterioration in the level of consciousness made it necessary to put her on assisted respiration. Magnetic resonance imaging of the head showed hyperintense lesions mainly in deep temporal regions. A study of the cerebrospinal fluid revealed pleocytosis with a predominance of lymphocytes and antibodies against the NMDA receptor. In the complementary study no underlying tumour was observed. Treatment with corticosteroids and immunoglobulins brought about



a slow but steady improvement. After a one-year follow-up there have been no recurrences, no tumours have appeared and the patient has gone back to her usual day-to-day activities. Even a significant temporal atrophy that developed at the beginning of the clinical picture has gradually been seen to resolve itself in neuroimaging studies performed as a control measure.

**Conclusion.** Encephalitis due to anti-NMDA antibodies is a disease that has only recently been characterised, but which, according to currently available data, is relatively frequent. Clinically well defined, suspicion of this condition will make it possible to reach a definitive diagnosis and to establish early treatment.

**Key words.** Antigens of the hippocampal neuropil. Anti-NMDA antibodies. Encephalitis associated to NMDA antibodies. Immunodiagnosis. Neuronal membrane antigens. Paraneoplastic syndrome.