

ENCEFALOMIELITIS DISEMINADA AGUDA A PROPOSITO DE UN CASO CLINICO

Patricio Barzallo Cabrera*, Carolina Arcos**, Mónica Benenaula**

* Profesor Titular Facultad de Medicina Universidad del Azuay

** Servicio de Pediatría Clínica Santa Ana. Cuenca

** Facultad de Medicina Universidad Católica de Cuenca

Correspondencia:

Patricio Barzallo Cabrera,
Correo electrónico: patbarzallo@hotmail.com

Dirección: Av. José Peralta y Paucarbamba, Consultorios Santa Ana, Cuenca- Ecuador
Código postal: EC 010107,
Telef: (593) 999745255

Fecha de recepción: 10-01-2016

Fecha de aceptación: 18-05-2016

Fecha de publicación: junio del 2016

Membrete bibliográfico:

Barzallo P, Arcos C, Benenaula M. Encefalomiелitis diseminada aguda

A proposito de un caso clinico.

Rev Med: Ateneo 2016, Vol

18. (1):62-71

Artículo original acceso

abierto:

2016 Barzallo et al; Lic Rev Med Ateneo

RESUMEN

INTRODUCCION

La Encefalomiелitis Diseminada Aguda (EMAD) es una enfermedad inflamatoria-desmielinizante del SNC, mediada inmunológicamente, que usualmente sigue a una infección o vacunación, de presentación habitualmente monofásica, que cursa con síntomas neurológicos multifocales, y encefalopatía. Las manifestaciones neurológicas suelen aparecer entre 3 a 6 semanas después de un evento infeccioso o vacuna. El inicio puede ser agudo o progresivo en un período de varios días. Puede afectar cualquier parte del neuroeje, por ello la clínica es muy variable y polisintomática con: alteración del nivel de conciencia, piramidalismo, ataxia cerebelosa, clínica troncoencefálica, neuritis óptica, miелitis y más raramente mieloradiculoneuritis y manifestaciones extrapiramidales

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente masculino de 13 años de edad, estudiante, con antecedente de una colecistectomía a los 10 años, consulta por presentar astenia, náusea, vómitos y cefalea. Al examen físico dolor abdominal a la palpación y signos de deshidratación moderada, cefalea y estado soporoso con mucha irritabilidad y discreta rigidez de nuca que se asocia con medicación antiemética previa. Por su cefalea y el estado soporoso se sugiere su ingreso a hospitalización.

EVOLUCION

Paciente ingresa a hospitalización con cuadro clínico de gastroenteritis el mismo que evoluciona progresivamente con parálisis facial, parestias de miembros superiores, desviación de comisura labial de lado derecho, ptosis palpebral derecha, dificultad para el habla, disminución tono y fuerza muscular de miembros inferiores, y cefalea holocra-

neana tipo pulsátil. Paciente al presentar hemiparesia de miembros inferiores y al no controlar esfínteres se pide resonancia magnética de cráneo y columna cervico dorso lumbar, encontrándose áreas de desmielinización.

CONCLUSIÓN

La EMAD es una patología poco frecuente, que puede tener un curso mortal. El diagnóstico definitivo se realiza a través de RM y el tratamiento más efectivo pareciera ser los corticoides, aunque un porcentaje de pacientes evoluciona espontáneamente a la mejoría.

PALABRA CLAVE: Encefalomiелitis diseminada aguda, Resonancia Magnética, Encefalitis postinfecciosa.

ABSTRACT

BACKGROUND

The Acute Disseminated Encephalomyelitis (EMAD) is an inflammatory disease demyelinating of the Central Nervous System, usually follows an infection or vaccine, presents with multifocal neurological symptoms, and encephalopathy. Neurological manifestations occur between 3 to 6 weeks after infection or vaccine. Onset may be acute or progressive. It can affect any part of the neural axis, so the clinic is very variable: altered level of consciousness, pyramidal, cerebellar ataxia, clinical brainstem, optic neuritis, myelitis and more rarely miелoradiculoneuritis and extrapyramidal manifestations.

CASE REPORT

This is a male patient of thirteen years old, a student who was operated of cholecystectomy 10 years ago, consulted for asthenia, nausea, vomiting and headache. Physical examination abdominal tenderness and signs of moderate dehydration, headache and irritability Soporose been very discreet and neck stiffness associated with previous anti-nausea medication. For his headache and state Soporose enters hospitalization.

EVOLUTION

Patient was admitted to hospital with clinical symptoms of gastroenteritis it evolves progressively with facial paralysis, numbness of upper limbs, deviation of labial commissure right side, right ptosis, slurred speech, tone decrease and muscle strength of lower limbs, and holocraneana pulsatile headache. Patient presenting lower limb hemiparesis and not control sphincters magnetic resonance skull and cervical spine lumbar back is requested, finding areas of demyelination

CONCLUSION

EMAD is a rare condition, which can have a fatal course. The definitive diagnosis is made through RM and the most effective treatment appears to be corticosteroids, although a percentage of patients spontaneously evolves improvement.

KEYWORDS: Acute disseminated encephalomyelitis, Magnetic resonance imaging, Postinfectious encephalitis, usually monophasic presentation.

INTRODUCCION

La encefalomiелitis aguda diseminada corresponde a un trastorno desmielinizante agudo que afecta al sistema nervioso central, esta patología se caracteriza por síntomas y signos neurológicos difusos asociados a lesiones multifocales de desmielinización en las neuroimágenes. Esta afección puede manifestarse de manera espontánea o secundaria a infecciones virales, bacterianas o a vacunación, y se asocia con una morbimortalidad significativa.

La encefalomiелitis aguda diseminada es la causa más frecuente de afectación de la sustancia blanca en el niño. La incidencia es mayor en la edad prepuberal aproximadamente 0,2-0,4 casos/100000 habitantes año. Tiene predominio estacional, siendo más frecuente en los meses de invierno y primavera. Afecta más a varones (2)

En cuanto a su patogenia, este trastorno ha sido objeto de muchos estudios en busca de su causa, hasta el momento se considera una reacción cruzada entre la respuesta inmune celular y humoral contra antígenos virales y bacterianos y antígenos de mielina, lo que lleva a una desmielinización mediada por complejos inmunes. Por lo general tiene un curso monofásico, aunque puede presentar recaídas.

Se presenta principalmente en niños y adultos jóvenes con manifestaciones clínicas inespecíficas que incluyen alteración del nivel de conciencia, ataxia, déficit motor focal, cefalea, afasia, convulsiones, alteración del control de esfínteres, neuritis óptica o afectación de otros pares craneales, que traducen la afectación multifocal del SNC. Puede afectar cualquier parte del neuroeje, por ello la clínica es muy variable. Los primeros síntomas de enfermedad suelen presentarse desde 7-14 días después de una infección viral o una inmunización pasiva. Sin embargo, la latencia después del evento desencadenante puede ser tan prolongada como varias semanas o incluso meses después, como ocurrió en nuestro caso. Suele haber un pródromo que incluye: fiebre, malestar general, cefalea, náusea y vómito, que puede ser seguido de meningismo y alteración del estado mental. Las crisis epilépticas pueden ser focales o generalizadas, y junto a la fiebre y cefalea pueden ser el debut de la enfermedad. Los cuadros que asemejan una encefalitis son más comunes en los menores de 3 años, donde predomina el cuadro encefalopático (1)

Los signos y síntomas predominantes son: hemiparesia (76%), afectación de vías largas con hiperreflexia, espasticidad, o respuesta cutáneo-plantar extensora (85%), y cambios del estado mental (69%). Otros síntomas frecuentes son: ataxia, neuropatías craneales, oftalmoparesia, neuritis óptica, crisis convulsivas y, en los casos más graves, estupor, coma y trastornos respiratorios. La afasia, los movimientos anormales, y los trastornos sensitivos son menos frecuentes.

El objetivo de este caso fue presentar un paciente con estas características clínicas señaladas anteriormente y que con inicio de un cuadro que debutó con una Gastroenteritis Aguda y Deshidratación Moderada, para luego instaurarse el cuadro clínico de una Encefomielitis Diseminada Aguda que describimos a continuación.

CASO CLINICO

Paciente masculino de 13 años de edad, estudiante, residente rural, etnia mestiza, sin antecedentes familiares ni personales de importancia hasta la fecha de su ingreso, salvo una colecistectomía a los 10 años, que consulta por presentar 29 horas antes del ingreso astenia, náusea, vómitos y cefalea. Al examen físico llama la atención dolor abdominal a la palpación y signos de deshidratación moderada, cefalea y estado soporoso con mucha irritabilidad y discreta rigidez de nuca que se asocia con medicación antiemética previa. Los signos vitales al ingreso se encuentran estables y el resto de aparatos incluyendo el sistema nervioso central no presentan patología. El diagnóstico en Emergencia fue por Gastroenteritis Aguda y Deshidratación Moderada y por su cefalea y el estado soporoso se sugiere su ingreso a hospitalización.

Se realizan los siguientes exámenes al ingreso el 26/06/2016.

Biometría hemática: hematíes: 4.770.000, plaq: 490.000, Hb: 13.5, Hcto: 41.3, leucocitos: 7.370, neutrófilos: 76.1%, linfocitos: 16.3%, monocitos: 7.3%, eosinófilos: 0%, basófilos 0.3%, PCR: 0.06 UI, urea: 19 mg, creatinina: 0.69 mg, fosfatasa alcalina: 468.9 mg, TGO: 29 UI, TGP: 11 UI, Na: 141.2 mEq/l, k: 3.78 mEq/l, Cl: 105.7 mEq/l

Examen de orina: cantidad: 70cc, color: a. cetrino, densidad: 1.015, aspecto: turbio, reacción: neutra 7, olor: sui generis, glucosa: no, acetona: +, albumina: +, urobilinógeno: normal, bilirrubina: no, nitritos: no, células: (+), leucocitos: 4 por campo, cristales: fosfatos amorfos ++.

Examen de líquido cefalorraquídeo: cantidad: 10cc, color: incoloro, aspecto: transparente, sedimento: leucocitos 1 por campo, hematíes 10 por campo, glucosa: 51, proteínas: 24.1 mg, cloruros: 696.7, DHL: 38.5, células: 9

Ecografía abdominal: estudio sin evidencia de lesiones.

TAC simple de cráneo: normal sin alteraciones

Se inició tratamiento con ampicilina y gentamicina.

Se realiza interconsulta a Neurología el día 27/06/2016 que recomiendan:

Electroencefalograma: registro con actividad theta focal bilateral

RMN de cráneo simple y contrastada: normal, nota ruido por artefacto metálico en cavidad oral (brackets)

Cultivo de líquido cefalorraquídeo: del día 28/06/2016: negativo en 48 horas.

Recomienda Neurología suspender ampicilina y gentamicina e iniciar Aciclovir por probable Encefalitis Viral

EVOLUCION

El día 28/06/2016 presenta parestesias de miembros superiores, desviación de comisura labial de lado derecho y ptosis palpebral derecha, dificultad para el habla orientado en tiempo espacio y persona, reflejos rotulianos normales, babinski positivo derecho con afasia.

El día 29-6-2016: el paciente presenta disminución tono y fuerza muscular de miembros inferiores, cefalea holocraneana tipo pulsátil con eva 8/10, persiste desviación de comisura labial de lado derecho al igual que la ptosis palpebral derecha, recibe terapia motora y facial por su afasia.

Del día 30-6-2016 al 2-7-2016: el paciente continua con disminución de la fuerza muscular de miembros inferiores y con hemiparesia de las mismas, cefalea holocraneana de gran intensidad y trastornos del sueño. Constipación que ameritó enema evacuante

El día 3-7-2016: examen de heces: color: café: consistencia: cremosa, leucocitos y PMN: negativo, levaduras: positivo, sangre oculta: negativo.

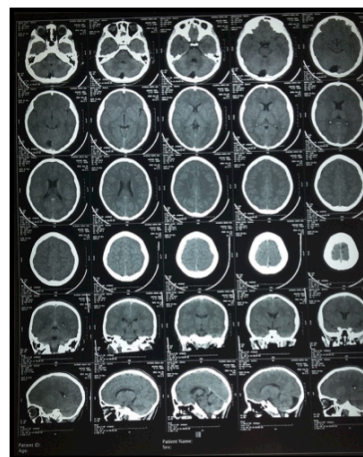
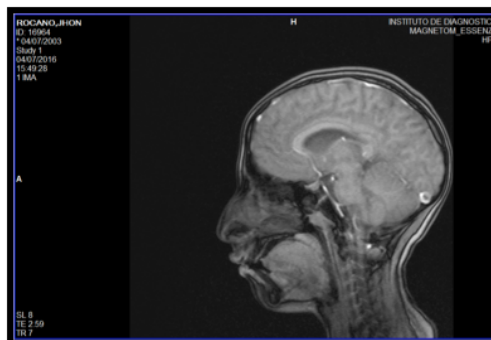
Rx estándar de tórax: proceso inflamatorio peribronqueal.

El mismo día el paciente realiza alza térmica que cede con antitérmico, presenta dolor intenso en columna dorsal con eva 9/10 que no cede con analgésicos, disminución de la fuerza muscular de ambos miembros inferiores 3/5, se le coloca sonda vesical

El día 4/06/2016 se solicita biometría hemática completa con química sanguínea normales y con valores normales muy similares al examen anterior.

El mismo día se realizan examen de orina: normal

RMN simple y contrastada de cráneo, columna cervical y dorsal: cuyos resultados son los siguientes: en cráneo se observan imágenes sugerentes de zonas de desmielinización de posible origen inflamatorio en ángulos pontocerebelosos, lóbulo temporal y frontal izquierdo sin descartar esclerosis múltiple, quiste aracnoideo vs megacisterna magna de predominio derecho. En columna cervical: leve escoliosis de convexidad derecha, en la medula existe un incremento de la señal en secuencia en T2



El mismo día se realiza interconsulta a neurología pediátrica por presentar: arreflexia de miembros inferiores, plan de tratamiento: dexametazona en bolos de 10 mg/Kg/dosis cada 12 horas intravenoso lento. Horas más tarde el paciente presenta hemiplejía de miembros inferiores con disminución de tono y fuerza muscular 0/5 bilateral ya no presenta desviación de la comisura labial, sensibilidad conservada en miembros inferiores, realiza la deposición, y su cefalea de menor intensidad tiende a desaparecer. Se incrementa la dosis de dexametazona a bolos de 20 mg/kg/dosis cada día.

La evolución hasta el día del alta el día 10 de julio del 2016 el paciente presenta una leve mejoría con sensibilidad conservada de sus extremidades, tono muscular conservado, fuerza 1/5 de miembros inferiores, hemiplejía bilateral y ya no presenta cefalea ni dolor abdominal.

DISCUSION

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la Encefalomiелitis Diseminada Aguda (ADEM) son: encefalitis (90-96%), miелitis (5- 10%) y polirradiculitis (1-7%) (13). Clásicamente, se han descrito algunos síndromes neurológicos característicos de la ADEM: miелitis post sarampión, ataxia cerebelosa post varicela y encefalopatía post rubéola (3). Existen reportes aislados de pacientes con ADEM a los que se les ha asociado una desmielinización aguda del sistema nervioso periférico (síndrome de Guillain-Barré) (14,15). En nuestro caso el paciente presentó una encefalitis y una miелitis como manifestaciones clínicas.

Los hallazgos radiológicos no son patognomónicos (17). En la fase aguda de la ADEM la

tomografía axial computarizada (TAC) de encéfalo es normal hasta en un 40% de los casos, es útil para el diagnóstico diferencial (18). La resonancia nuclear magnética (RMN) de encéfalo y médula espinal es el método de elección para demostrar el compromiso parenquimatoso precoz (1,14,19). Las alteraciones descritas son: normalidad o disminución de la señal (hipointensidad) en secuencias ponderadas en T1 e incremento de la señal (hiperintensidad) en las ponderadas en T2 (3,18,19,20). La administración de gadolinio produce realce de algunas lesiones (18), lo que refleja la alteración de la barrera hémato-encefálica. En algunos casos este realce puede ser en anillo (18) simulando un tumor o absceso cerebral (14). Las lesiones de la sustancia blanca son difusas, asimétricas, habitualmente bilaterales (19), ubicadas frecuentemente en las regiones parieto-occipitales (12). Otras zonas afectadas son: corona radiada, cerebelo, tronco encéfalo, médula espinal y nervios ópticos (20). La sustancia gris también puede comprometerse, principalmente a nivel de los ganglios basales y tálamos (18,21). En nuestro paciente los hallazgos radiológicos de la RMN fueron más importantes en el cráneo ya que se observan imágenes sugerentes de zonas de desmielinización de posible origen inflamatorio en ángulos pontocerebelosos, lóbulo temporal y frontal izquierdo sin descartar esclerosis múltiple, quiste aracnoideo vs megacisterna magna de predominio derecho. En columna cervical: leve escoliosis de convexidad derecha, en la medula existe un incremento de la señal en secuencia en T2

El LCR es normal en 30 a 70% de los pacientes con ADEM y en 10% de los con leuco encefalitis hemorrágica aguda (3,18). La pleocitosis en pacientes con ADEM es de predominio linfocitario y habitualmente es menor a 300 células por ml., en pacientes con leuco encefalitis hemorrágica aguda el predominio es polimorfonuclear y es mayor a 3000 células por ml. (3,12). El incremento de las proteínas se observa hasta en un 65% de los pacientes con ADEM pero sólo en un 10% es mayor a 100 mg/dl. (3). Un 25% de los pacientes con leuco encefalitis hemorrágica aguda tienen una proteinorraquia mayor a 200 mg/dl.(18). La glucorraquia está dentro de los límites normales en la mayoría de los pacientes (3). Las bandas oligoclonales están presentes en el 25% de los casos y, a diferencia de la EM, desaparecen después de resuelto el episodio (1,3,12). En nuestro paciente el LCR es normal en las tomas de muestras realizadas con varios días de intervalo.

Los cultivos de LCR y las pruebas serológicas son generalmente negativas (3). En nuestro paciente también fue negativo el cultivo del LCR. La detección de microorganismos en biopsia o autopsia de tejido cerebral es muy poco frecuente (11). En nuestro paciente no se realizó biopsia. El uso de la reacción de polimerasa en cadena para detectar fragmentos de ácido nucleico viral se encuentra en estudio (3,12). Igualmente no se realizó este estudio especializado que todavía no está disponible en nuestro medio

El electroencefalograma generalmente es anormal pero inespecífico. Puede mostrar una asimetría difusa de alto voltaje en rango theta-delta, coma alfa o patrón alternante (11,18). En nuestro paciente se presentó una asimetría theta focal bilateral.

Los potenciales evocados somato sensitivos y visuales pueden alterarse si existe

compromiso de la médula espinal o tracto óptico respectivamente (18). En nuestro paciente no se realizó este estudio de potenciales evocados.

El diagnóstico diferencial debe considerar el compromiso directo del SNC por los mismos agentes descritos en la etiología del ADEM, muchos de estos patógenos pueden causar encefalitis infecciosa aguda. En nuestro paciente se tuvo en cuenta el diagnóstico diferencial de Encefalitis herpética y meningitis bacteriana aguda.

La ADEM tiene una mortalidad de 10 a 30%, en los últimos años ha disminuido debido a la terapia inmunosupresora y al tratamiento agresivo del edema cerebral (3,18). La recuperación completa se obtiene en 50% de los casos (1,18), y puede ocurrir incluso en pacientes en coma (13,18). Son factores de mal pronóstico el inicio hiperagudo, convulsiones (3) y coma (18,22). En nuestro paciente podemos decir que su supervivencia rebasó sus límites superiores y que se encuentra en recuperación completa.

Hasta un 35% de los casos típicos de ADEM desarrollarán una Encefalomiелitis diseminada aguda (23). Son factores predictores: ausencia de una infección asociada, escasa pleocitosis y presencia de bandas oligoclonales en el LCR (1). Las lesiones en la RNM con valor predictivo positivo para el desarrollo de una Encefalomiелitis diseminada aguda son: compromiso periventricular, existencia simultánea de lesiones que captan y no captan contraste y lesiones infratentoriales (1). En nuestro paciente el factor predictor podría ser la ausencia de infección asociada, escasa pleocitosis en el LCR.

La historia natural de la enfermedad es la progresión del cuadro neurológico en días a semanas (hasta un mes), luego comienza la recuperación, que es de velocidad y grado variable (3). Se han descrito casos de progresión más prolongada y de recaídas 2 años después del cuadro inicial, pudiendo o no asociarse a nuevos cuadros infecciosos o post inmune (3), por lo que se recomienda no estimular el sistema inmune (ej. vacunas) hasta seis meses de resuelto el cuadro clínico inicial (16). En nuestro caso todavía no ha regresado a la consulta externa, pero sabemos que su mejoría es lenta en su domicilio.

CONCLUSIONES

El paciente presentado tuvo un diagnóstico presuntivo de Gastroenteritis Aguda y Deshidratación y un definitivo de Encefalomiелitis Diseminada Aguda. Podemos decir que es interesante el caso clínico presentado que debutó como un problema gastrointestinal que fue posteriormente presentando las manifestaciones clínicas características de esta enfermedad que en nuestro medio se considera poco frecuente como bien lo manifiesta la literatura.

CONTRIBUCION DE LOS AUTORES

Patricio Barzallo contribuyó con la idea de la presentación del caso clínico, planificación, redacción y análisis crítico. Carolina Arcos y Mónica Benenaula intervino en la confección del historial clínico, descripción literaria y revisión bibliográfica. Los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

INFORMACION DE LOS AUTORES

Patricio Barzallo Cabrera, Doctor en Medicina y Cirugía General, Especialista en Pediatría, Médico Tratante de Pediatría en la Clínica Santa Ana y HUR, Docente de Pediatría en la Facultad de Medicina de la UDA y en el Posgrado de Pediatría de la UDA. Av. Paucarbamba y J. Peralta. Código postal 010107. Telf.: 593-7-4103301. patbarzallo@hotmail.com

Irene Carolina Arcos Jara, Interno de Medicina en la Clínica Santa Ana. carolina_arcos2006@hotmail.com. Av. Manuel J.Calle. Código Postal 010107. Telf: 593-7-2817564.

Mónica Sofía Benenaula Ramón, Interno de Medicina en la Clínica Santa Ana. monib_veno@hotmail.com. Av. Manuel J. Calle. 1-104 Código Postal 010107. Telf: 593-7-2817564.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Los autores cuentan con el consentimiento informado de la abuelita para la publicación del caso y sus imágenes.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no reportan conflicto de intereses

COMO CITAR ESTE ARTICULO

Barzallo P, Arcos C, Benenaula M. Encefalomiелitis diseminada aguda. A propósito de un caso clínico. Rev Med Ateneo 2016; Vol. 18 (1): 62-71

BIBLIOGRAFIA

1.- A. Madrid Rodríguez, J.M. Ramos Fernández, R. Calvo Medina, J. Martínez Antón, Encefalomiелitis aguda diseminada: análisis epidemiológico, clínico, analítico y evolutivo en 16 pacientes, Anales de Pediatría, Vol 80. Núm 3. Marzo 2014, (disponible en Internet):

<http://www.analesdepediatria.org/es/encefalomiелitis-aguda-diseminada-analisis-epidemiologico/articulo/S1695403311003894/>

2.-Neuropedwikia El portal de contenidos en neurología pediátrica. Encefalomiелitis Aguda Diseminada (EMAD) En niños (Disponible en Internet):

<http://www.neuropedwikia.es/book/encefalomiелitis-aguda-diseminada-emad-en-ninos>

3.- Dondis CD,1 De la Maza FM,2. El espectro clínico y radiológico de la encefalomiелitis aguda diseminada. Medigraphic. Rev Mex Neuroci; 2006; 7(2): 170-178. (Disponible en Internet):

<http://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2006/rmn062k.pdf>

4.- A. Madrid Rodríguez, J.M. Ramos Fernández, R. Calvo Medina, J. Martínez Antón, Encefalomiелitis aguda diseminada: análisis epidemiológico, clínico, analítico y evolutivo en 16 pacientes, Anales de Pediatría, Vol 80. Núm 3. Marzo 2014, (disponible en Internet):

<http://www.analesdepediatria.org/es/encefalomiелitis-aguda-diseminada-analisis-epidemiologico/articulo/S1695403311003894/>

5.- Jayakrishnan MP, Krishnakumar P. Clinical profile of acute disseminated encephalomyelitis in children. J Pediatr Neurosci. 2010 Jul; 5(2):111-4.

6.- Palace J. Acute disseminated encephalomyelitis and its place amongst other acute inflammatory demyelinating CNS disorders. J Neurol Sci. 2011 Jul 15; 306 (1-2):188-91.

7.- Dominguez-Moreno Rogelio. Hospital General de Zona 36. IMSS. Encefalomiелitis Diseminada Aguda Postinfecciosa y Posvacunal. Marzo- Abril 2013. 14 (2): 89-93. (Disponible en Internet): <http://revmexneuroci.com/wp-content/uploads/2013/06/Nm132-07.pdf>.

8.- ■ Palace J. Acute disseminated encephalomyelitis and its place amongst other acute inflammatory demyelinating CNS disorders. J Neurol Sci. 2011 Jul 15; 306 (1-2):188-91.

9.- Tamayo J Sarita, Cargioli V María Victoria, Araya B Isabel. Encefalomiелitis aguda diseminada: Reporte de un caso y revisión de la literatura. Rev. chil. pediatr. [Internet]. 2005 Jun [citado 2016 Ago 20]; 76(3): 281-285. Disponible en:http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062005000300007&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062005000300007>.

10.- GELFAND JM, GENRICH G, GREEN AJ, TIHAN T, CREE BAC. Encephalitis of Unclear Origin Diagnosed by Brain Biopsy. JAMA Neurol. 2015; 72(1):66-72