

# Encefalitis por anticuerpos contra el receptor anti- n-metil-d-aspartato (NMDA) secundario a disgerminoma puro de ovario en una adolescente.

Dra. Elisa Andrea Cantos Saltos.  
Pediatra. Hospital Dr. Francisco de Icaza Bustamante  
Dra. Cristina Elizabeth Curicho Ronquillo.  
Pediatra. Hospital Dr. Francisco de Icaza Bustamante  
Dra. Grissel Lafita Pérez.  
Médica Oncóloga. Hospital Dr. Francisco de Icaza Bustamante

## RESUMEN

La encefalitis por anticuerpos contra los receptores de N- Metil de aspartato (NMDA) está asociada con autoanticuerpos contra los heterómeros NR1/NR2 de los receptores de NMDA1 ocasionado un síndrome neurológico característico de evolución multifásica y diagnóstico diferencial amplio, que se caracteriza por alteraciones de la consciencia, movimientos involuntarios y convulsiones. Este tipo de encefalitis puede estar asociada a un tumor maligno, y por lo tanto ser considerada como un síndrome para neoplásico afectando en un 80% a mujeres jóvenes y relacionándose con mayor incidencia a los tumores malignos de ovario. En la mayoría de los casos, la disautonomía, los complejos movimientos involuntarios, la hipertermia e insuficiencia respiratoria, requiere tratamiento en las unidades de cuidados intensivos. La resección del tumor conduce a la completa recuperación de las secuelas neurológicas a largo plazo. 2

## Conclusiones

La encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA confiere un diagnóstico de importancia clínica, al ser una condición relativamente reversible y tratable con un abordaje oportuno.

**Palabras clave:** Anticuerpos anti-NMDA. Encefalitis autoinmune. Glutamato. N- metil-D-aspartato.

## ABSTRACT

Antibody encephalitis against N-Methyl aspartate (NMDA) receptors is associated with autoantibodies against NR1/NR2 heteromers of NMDA1 receptors resulting in a characteristic neurological syndrome of multiphasic evolution and wide differential diagnosis, which is characterized by altered consciousness, involuntary movements, and convulsions. This type of encephalitis can be associated with a tumor, and therefore be considered as a syndrome for neoplastic

affecting 80% young women and relating with a higher incidence to ovarian tumors. In most cases, dysautonomia, complex involuntary movements, hyperthermia and respiratory failure require treatment in intensive care units. Tumor resection leads to complete recovery from long-term neurological sequelae. 2

**Conclusions:** Antibody encephalitis against the NMDA receptor confers a diagnosis of clinical importance, being a relatively reversible condition and treatable with a timely approach.

**Key words:** Anti-NMDA antibodies. Autoimmune encephalitis. Glutamate. N-methyl-D-aspartate.

### Introducción

Los síndromes para neoplásicos se definen por un conjunto de síntomas y signos que se generan a distancia del tumor primario o de sus metástasis, aunque su presentación es poco frecuente tienen una gran relevancia clínica pues generalmente anteceden al diagnóstico, y pueden producir en ocasiones discapacidad severa si no reciben un tratamiento oportuno.

Dentro de este grupo, se describen los síndromes para neoplásicos neurológicos, como un conjunto heterogéneo de trastornos que representan entre 1-6.6% de todos los pacientes con cáncer, donde en más de la mitad de los casos la enfermedad maligna subyacente se encuentra al momento de su hallazgo aún en una etapa curable.

La encefalitis autoinmune contra el receptor NMDA se ha reportado con una incidencia variable entre 1-4% y en niños se considera la segunda causa de encefalitis autoinmune después de la encefalomyelitis aguda desmielinizante, que puede estar asociado o

no a etiología maligna, con posibilidades terapéuticas inmediatas y de buen pronóstico a largo plazo, pese a la complejidad del cuadro clínico inicial.

Este síndrome puede afectar el sistema nervioso central o periférico de forma localizada o difusa por lo que la sintomatología suele ser variable y puede incluir agitación, manía, alucinaciones, paranoia, crisis convulsivas, deterioro del nivel de conciencia, mutismo, catatonía, movimientos anormales faciales, de tronco o extremidades y alteraciones autonómicas constituyendo un verdadero reto diagnóstico. 1- 2

El diagnóstico se realiza mediante la detección de anticuerpos contra la subunidad 1 (NR1) en sangre o en LCR, el tratamiento de primera línea incluye la resección del tumor, inmunoterapia (esteroides, inmunoglobulinas, plasmaféresis). 2-5-6

### Descripción de Caso Clínico

Paciente de 15 años fue admitida en urgencias del Hospital Pediátrico Francisco de Icaza Bustamante, por presentar dolor abdominal intenso a nivel de hipogastrio, con EVA 10/10, de carácter progresivo de aproximadamente 6 meses de evolución, con intensificación en las últimas 48 horas, asociado cambios evacuatorios o constipación, vómitos en número de 6 y deshidratación ligera, niega síntomas acompañantes como fiebre o pérdida de peso, al examen físico se evidencia masa palpable a nivel pélvico que ocupaba hipogastrio y mesogastrio hasta nivel umbilical, lateralizada hacia la derecha de consistencia dura poco móvil, no dolorosa a la palpación.

La ecosonografía abdominal al momento del ingreso reveló tumoración sólida, con calcificaciones y áreas anecoicas con marcada vascularización central y periférica, que medía 17,8 x 9,8 x 13,8 cm con volumen aproximado 1265 cc, que provoca desplazamiento posterior del útero de probable origen anexial con presencia de líquido libre en cavidad peritoneal.

Estudio de Tomografía simple y contrastada de tórax/ abdomen y pelvis reporta estructuras torácicas, hígado bazo y riñones sin alteraciones con masa tumoral heterogénea de componente solido-quística que ocupa todo hipogastrio y parte de mesogastrio de 19.7\*10.6 \*7.66 cm de origen anexial que pierde interfase con el omento, sugestiva de tumor maligno del ovario.

Se realizaron estudios de marcadores tumorales alfa feto proteína (AFP), beta HCG, antígeno carcinoembrionario (CEA), CA-125 (tabla 1), con sospecha clínica y radiológica de tumor maligno de ovario, la paciente fue intervenida quirúrgicamente, realizándose laparotomía exploratoria obteniendo como hallazgos líquido peritoneal de característica gelatinosa, masa gigante de ovario derecho, lobulada, de superficie lisa, heterogénea con gran vascularización superficial, con peso de 1300gr que midió 17x15x11cm, (Figura 1) con reporte histopatológico de: resección de tumor de ovario derecho consistente con tumor maligno de células germinales consistente con Disgerminoma Puro con necrosis tumoral hasta un 60%, lesión tumoral delimitada por la capsula, trompa uterina congestiva libre de lesión tumoral, omentitis crónica con moderada congestión vascular libre de infiltración tumoral (Figura 2).

Se le realiza control radiológico al mes de

operada mediante tomografía simple y contrastada de abdomen y pelvis, reportándose hígado levemente hipodenso, homogéneo de contornos normales bordes lisos sin lesiones focales de tamaño normal que mide 11.7 cm en sentido longitudinal a nivel del reborde costal bazo y ambos riñones normales de densidad tomográfica y morfología normal, se descartan lesiones focales ni realces patológicos/ se descartan lesiones sugestivas de metástasis en las vísceras macizas intrabdominales. Existen múltiples adenopatías a nivel de la excavación pélvica peri vasculares retroperitoneales e interesas en el meso en menos cuantía muchas de ellas impresionan inflamatorias, no obstante existen adenopatías peri vasculares a nivel iliaco derecho que impresiona con centro necrótico en posible relación con lesiones infiltrativas, a nivel de proyección de ovario derecho se observa lesión de partes blandas con contenido de calcificación en su interior que impresiona contenido líquido asociado a serositis perianexial subyacente que mide 3\*1.7 cm \*4.7 cm en posible relación con tumor germinal de ovario ipsilateral a evaluar nuevamente con controles radiológicos.

Con estos hallazgos radiológicos se planifica quimioterapia adyuvante a evaluar respuesta con esquema Ifosfamida, cisplatino y etopósido (VIP), presentando a las 48 horas posterior a la quimioterapia episodios repetitivos en número de dos a tres diarios, de 5 a 10 minutos de duración, con movimientos involuntarios de miembros superiores e inferiores, flexión paroxística de la rodilla e inversión interna del pie derecho, claudicación de la marcha, ataques de risas inmotivadas, y movimientos coreiformes en cara, con estudios de neuro-imagen, (Resonancia Magnética simple y contrastada de Cerebro), la cual reportaba que no se

visualizan alteraciones morfológicas ni en la intensidad de las estructuras cerebrales, ventrículos laterales simétricos y de tamaño normal. No se observa desplazamiento de la línea media, surcos y cisuras corticales conservadas, las estructuras de la fosa posterior presentan intensidad de señal y aspecto normal, sin realces anómalos posterior a la administración de gadolinio.

Se realizó Electroencefalograma reveló de signos de disfunción cortical en regiones frontales izquierda con propagación posterior ocasional. (Figura 3, 4)

**Tabla 1. Marcadores Tumorales séricos.**

Marcadores Tumorales	
LDH	465 U/L
Alfafetoproteína	34.30 UI/ML
CEA	0.66 NG/ML
CA 125	96.02 UI/ML
BhCG	< 1.20
Ac Anti NMDA en LCR	1.3 UI/ML
Ac NMDA sérico	2.7 IU/ML

Fuente: Historia clínica de paciente del HFIB.

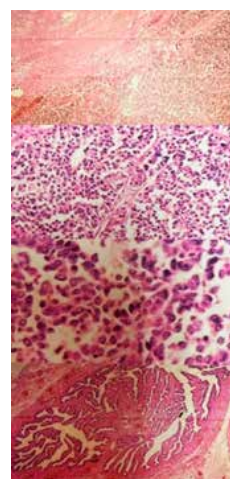
Figura 1. Tumor ovárico derecho con múltiples vasos en la superficie que al corte es compacta, tabicada con una superficie interna necrótica amarillo, blanquecino y

hemorrágico que ocupa el 80% de la masa tumoral.



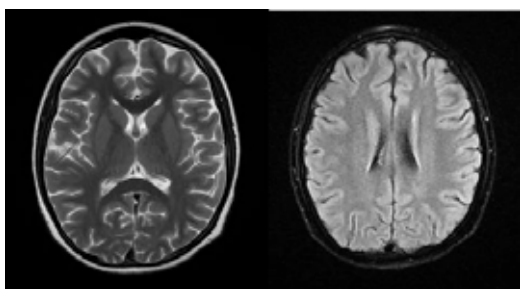
Fuente: Historia clínica de paciente del HFIB

Figura 2. Cortes histológicos: muestran lesión tumoral que reemplaza en su totalidad el parénquima ovárico compuesto por células redondas ovales, separadas por tabiques vascularizados, con moderado polimorfismo, de citoplasma eosinófilo, núcleos con mitosis atípicas dispersas. Observándose cambios de necrosis tumoral 60%.



Fuente: Historia clínica de paciente del HFIB.

Figura 3-4. RMN de cerebro: corte axial T2 y T2 FLAIR, sin alteraciones estructurales.



Fuente: Historia clínica de paciente del HFIB.

Dado el diagnóstico de base y la sintomatología neurología se sospecha encefalitis aguda por ifosfamida vs encefalitis autoinmune mediada por anticuerpos contra receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y se inició tratamiento empírico con altas dosis de tiamina (vitamina B1) y pulsos de Metilprednisolona a 30mg/kg/d, tras lo cual mejora la marcha, pero mantiene movimientos involuntarios de miembros y claudicación de la marcha.

Se realizaron estudios para establecer diagnóstico diferencial con las encefalitis de origen viral, entre ellos panel viral en líquido cefalorraquídeo (LCR) que resultó negativo, cultivo de líquido cefalorraquídeo negativo y estudios de anticuerpos anti-NMDA en LCR y suero, ambos positivos Ac anti NMDA en LCR 1.3 UI/ml y Ac anti NMDA sérico 2.7 UI/ml, con lo que se estableció el diagnóstico de encefalitis autoinmune mediada por anticuerpos anti-NMDA y la paciente recibió tratamiento con inmunoglobulina a 1gr/k/día, 2 dosis, con lo que se logró remisión total neurológica.

Actualmente, la paciente finalizó tratamiento onco-específico, régimen BEP (bleomicina, etopósido, cisplatino) por 4 ciclos en remisión de su patología oncológica., últimos estudios radiológicos de control realizados en enero del 2022: Tomografía simple y contrastada de tórax abdomen y pelvis reporta no se visualizan imágenes de adenomegalias a nivel de axila o mediastino, tráquea centrada con vía área permeable en parénquima pulmonar no se observan imágenes nodulares ni condensativas, no derrame pleural, sin refuerzos patológicos tras la administración del contraste, abdomen y pelvis: hígado de tamaño normal parénquima homogéneo sin dilatación de la vía biliar páncreas bazo y riñones de aspecto normal grandes vasos intrabdominales de aspecto normal, vejiga distendida de paredes normales útero de aspecto y tamaño normal no se observa anexo derecho, anexo izquierdo con múltiples imágenes de quistes foliculares, la más representativa de 9 mm, no se observan visualizaciones óseas de aspecto infiltrativo. Se concluye como enfermedad en Remisión con controles por consulta externa.

### Discusión.

Las afecciones tumorales del ovario en las niñas representan el 1 % de los cánceres infantiles. Su comportamiento suele variar en relación con la edad. Los tumores de células germinales (TCG) son un grupo heterogéneo de neoplasias derivadas de la célula germinal primordial, que varían en la edad y sitio de presentación, histopatología y potencial maligno.

En países desarrollados, los TCG corresponden al 1-3% del total de las neoplasias pediátricas y su incidencia aproximada es de 0,5-2 por 100.000 en menores de 15 años.<sup>4</sup> Se subclasifican como disgerminoma, tumor del seno

sendodérmico o del aco vitelino, carcinoma de células embrionarias y teratoma (maduro e inmaduro), 4, con una sobrevivencia global entre 75-90%, en dependencia de los factores pronósticos de cada caso. 3

El Disgerminoma es un tumor generalmente grande, aunque pueden verse algunos de pocos centímetros. Son unilaterales en el 90% de los casos y se presentan con mayor frecuencia en el ovario derecho. Se ha reportado mayor porcentaje de bilateralidad cuando están asociados con Gonadoblastomas. Disgerminomas puros, son masas nodulares, sólidas y firmes, cuando el tamaño es pequeño, y blandos, en los de gran tamaño; la superficie es lisa, blanca o blanca grisácea y pueden verse focos de necrosis o hemorragia. Es un tumor encapsulado, sólido, aunque raras veces pueden verse pequeñas áreas quísticas. La presencia de estos quistes debe llamar la atención en cuanto a la posibilidad de que existan otros elementos neoplásicos de células germinales asociados al Disgerminoma. Determinar esto es muy importante, dadas las implicaciones pronósticas que derivan de estas asociaciones como ser: Teratoma, Tumor del Seno Endodérmico, Carcinoma Embrionario y Coriocarcinoma. La asociación con Gonadoblastomas es frecuente.

Este tipo de tumor maligno puede dar metástasis por vía linfática o diseminarse localmente, preferentemente a retroperitoneo, generalmente son tumores de crecimiento rápido y cuando se rompe la cápsula en forma espontánea o durante la cirugía, se presentan implantes tumorales al peritoneo con serias consecuencias pronósticas. También pueden presentar extensión directa del tumor a las estructuras vecinas cuando hay infiltración de la cápsula, requiriendo cirugías más amplias

para su resección total, conservando la función reproductiva de los órganos como objetivo principal. De manera general los disgerminomas, comparados con otros tumores malignos del ovario, son de un comportamiento menos agresivo, aunque los factores pronósticos de cada caso son evaluados de manera particular.

Por otro lado, la encefalitis por anticuerpos (NMDA) es una patología neurológica severa y potencialmente fatal, descrita en 2007 Dalmau Et. Al.4 como una enfermedad autoinmune sináptica en que anticuerpos anti-NMDAR son detectables en el suero o LCR.

Esta patología se asocia hasta en un 70 % a pacientes con tumores germinales malignos, siendo el teratoma la variedad histológica más frecuente., Leel y col. Informó de un caso de una paciente de 7 años. 4-5

El Anticuerpo específico de teratoma de ovario contra el NMDAR produce síntomas neurológicos que se presenta dentro del contexto de una encefalitis viral, síndromes psiquiátricos y síndrome neuroléptico maligno, el 87.5% de los pacientes desarrollan trastornos psiquiátricos como síntoma inicial, en los que incluye agitación, ansiedad, alucinaciones visuales o auditivas,<sup>7</sup> los síntomas de tipo neurológicos movimientos anormales, cambios de personalidad, alteración de la conciencia, y convulsiones que han sido descrita hasta en un 77% de los casos. .6 La paciente motivo de este manuscrito debutó con manifestaciones psiquiátricas, lo que coincide con la descripción de la literatura. 6

En cuanto al diagnóstico de encefalitis autoinmune, se establece mediante un cuadro clínico sugestivo y la demostración de anticuerpos contra la subunidad NR1 del

receptor NMDA en suero o LCR (4) como se evidencio en nuestra paciente, administrando esteroides e inmunoglobulina 1g/kg/día por dos días, con remisión de sintomatología neurológica hasta la actualidad.

Otro diagnóstico para considerar en esta paciente fue la encefalopatía por Ifosfamida, medicamento citostático alquilante, análogo de la ciclofosfamida, con efectos adversos similares. Sin embargo, se diferencia de la ciclofosfamida, en que del 10-30 % de los pacientes tratados con Ifosfamida presentan encefalopatía o algún grado de toxicidad neurológica. 13

Se presenta con un cuadro clínico agudo o subagudo variado, con signos neurológicos que comprenden desde somnolencia, letargia, irritabilidad, excitación, desorientación, confusión, debilidad, asterixis, alucinaciones y crisis convulsivas, hasta signos clínicos graves, como la degeneración del cerebelo, atrofia cerebral, dolor secundario a neuropatía periférica, degeneración subaguda del sistema nervioso central y fallecimiento del paciente. En pacientes pediátricos se ha reportado trastornos del movimiento como hemibalismo, corea o atetosis. 11

Las apariciones de estos síntomas pueden presentarse a las pocas horas de iniciado la infusión de Ifosfamida altas dosis hasta dos –tres días después.12. Generalmente es reversible de manera espontánea o con tratamiento médico, y rara vez deja secuelas a largo plazo, sin embargo, se han descrito secuelas psicológicas, hasta 10 semanas después de la administración de la Ifosfamida.

Los estudios radiológicos cerebrales suelen no mostrar ninguna alteración y las anomalías en el electroencefalograma

reportan una encefalopatía difusa solo en algunos casos.15

La neurotoxicidad asociada a la administración de Ifosfamida, se presenta en un 30% de los pacientes adultos que reciben altas dosis y hasta un 15 % en poblaciones pediátricas y se ha descrito con mayor frecuencia en series en series europeas y asiáticas 17. Esta condición tiene factores de riesgo ya conocidos como la hiponatremia, hipoalbuminemia menor de 3.3g/dl y dosis acumulativa de Ifosfamida de 60 gr/m<sup>2</sup>SC, niveles séricos de creatinina elevados, radioterapia a sistema nervioso central, sexo femenino y estado previo del paciente, de los cuales nuestra paciente solo presentaba el género. 17

El mecanismo por el cual la Ifosfamida causa neurotoxicidad es complejo, se ha sugerido que la cloro etamina, un metabolismo directo de la Ifosfamida está implicado en su patogenia. Este componente se conjuga con la cisteína formando tialsina-ketimina, que inhibe la unión de electrones a flavo proteínas y como consecuencia la respiración mitocondrial, esto provoca una acumulación de NADH (nicotinamida adenina dinucleótido en su forma reducida) y la prevención de la inactivación de cloroacetaldehído a un metabolito neurotóxico de la Ifosfamida provocando un conjunto de síntomas neurológicos agudos de distintos grados de gravedad. 11,13,15

El diagnóstico se fundamenta en la sospecha clínica y en todo paciente oncológico con focalidad neurológica durante o inmediatamente después del uso de Ifosfamida altas dosis 18. La mayoría de ellas se detectan con una historia clínica, una exploración física y una analítica que incluya pruebas de función hepática y metabólicas normales.

La encefalopatía por Ifosfamida puede remitir de manera espontánea con la suspensión de la droga o puede ser tratada según la gravedad del caso con azul de metileno (dosis de 50 mg endovenosa lento cada 6 horas), o tiamina intravenosa 100 mg endovenosa cada 4 horas hasta remisión del cuadro, ambas medicaciones en este caso compensan la toxicidad mitocondrial de los metabolitos a nivel del sistema nervioso central sin comprobarse superioridad terapéutica de uno sobre otro. 21

En nuestro caso particular, la encefalopatía por Ifosfamida formó parte de nuestros diagnósticos presuntivos iniciales, siendo descartado por completo por la positividad de los anticuerpos (NMDA) en sangre y LCR y la remisión neurológica completa de la paciente posterior a la administración de inmunoglobulina endovenosa.

### Conclusiones

La encefalitis autoinmune tiene un espectro clínico muy variado, caracterizado por disquinesias, movimientos coreicos, disautonomías y alteraciones del comportamiento; sin embargo, hay que tener un buen conocimiento clínico de esta enfermedad, para poder realizar el diagnóstico.1-2

La encefalitis por anti-NMDAR, forma parte de las encefalitis límbicas mediadas inmunológicamente y que actualmente se considera tratable.8

La presencia de un cuadro caracterizado por síntomas neuropsiquiátricos, convulsiones y movimientos anormales debe hacer sospechar de la posibilidad de una encefalitis por anti-NMDAR, principalmente si presenta fases identificables, como la prodrómica, psicótica, discinética y recuperación gradual.10

La recuperación de los pacientes con encefalitis por anti-NMDAR es prolongada, con un periodo de hospitalización de hasta 3-4 meses. Además, hasta un 20-25% de los pacientes con encefalitis causada por anticuerpos anti NMDA recurren.3-9

El pronóstico en términos generales es bueno gracias a una adecuada respuesta a la inmunoterapia supresora.8

### Bibliografía

1. 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(12):1091–8.
2. Dalmau J, Tuzum E, Wu HY, Masjuan 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.
3. Síndromes paraneoplásicos Grupo Español de Tumores Huérfanos e Infrecuentes (GETHI).
4. Palenzuela Blasco Á, Iriando Irigoras O, Beiro Felipe E, De la Rosa Fernández JH, Andía Ortiz D. Encefalitis autoinmune y teratoma ovárico. Reto diagnóstico y terapéutico. *Prog Obstet Ginecol* 2018;61(3):264-267. DOI: 10.20960/j.pog.00101.
5. Dalmau J, Gleichman A, Hughes E, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 2008;7(12):1091-8. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70224-2.

6. Li W, Jia D, Tong L, Lun Z, Li H. Anti-N-methyl-daspartate receptor encephalitis induced by bilateral ovarian teratomas with distinct histopathologic types: a case report and brief literature review. *Medicine* 2019; 98:48(e18148).
7. Huiyun Jiang, Huixia Ye, Yifeng Wang, Yunhui Li, Ying Wang, Xiaomao Li, "Anti- N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian Teratoma in South China-Clinical Features, Treatment, Immunopathology, and Surgical Outcomes of 21 Cases", *Disease Markers*, vol. 2021, Article ID 9990382, 7 pages, 2021.
8. Dalmau J, Lancaster E, Martínez-Hernández E, Rosenfeld MR, BaliceGordon R. Clinical experience, and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. 2011;10(1):63-74.
9. Irani SR, Bera K, Waters P, et al. N-Methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain*. 2010;133(Pt 6):1655-67.
10. Ferioli S, Dalmau J, Kobe CA, Zhai QJ, Broderick JP, Espay AJ. AntiN-Methyl-D-aspartate receptor encephalitis: characteristic behavioral and movement disorder. *Arch Neurol*. 2010;67(2):250-1.
11. Ames B, Lewis LD, Chaffee S, et al. Ifosfamide-induced encephalopathy, and movement disorder. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 54:624-6.
13. David KA, Picus J. Evaluating risk factors for the development of ifosfamide encephalopathy. *Am J Clin Oncol* 2005; 28(3): 277
14. Kupfer A, Aeschlimann C, Cerny T. Methylene blue and the neurotoxic mechanisms of ifosfamide encephalopathy. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50: 249-52
15. Ajithkumar T, Parkinson C, Shamshad F, Murray P. Ifosfamide encephalopathy., 19 (*Clin Oncol* 2007), pp. 108-14
16. Dufour C, Grill J, Sabouraud P, et al. Ifosfamide induced encephalopathy: 15 observations. , 13 (*Arch Pediatr* 2006), pp. 140-5
17. David KA, Picus J. Evaluating risk factors for the development of ifosfamide encephalopathy.. , 28 (*Am J Clin Oncol* 2005), pp. 277-80
18. Khasraw M, Posner JB. Neurological complications of systemic cancer. *Lancet Neurol* 2010; 9:1214-27. Doi: 10.1016/ S1474-4422(10)70220-9.
19. Sweiss KI, Beri R, Shord SS. Encephalopathy after high-dose ifosfamide: A retrospective cohort study and review of the literature. *Drug Saf* 2008; 31: 989-96.
20. Lombardi G, Zustovich F, Nicoletto MO, Donach M, Pastorelli D. Important role of thiamine in preventing ifosfamide-induced encephalopathy. *J Oncol Pharm Pract* 2009; 12: 237-39. Doi: 10.1177/1078155209342134.
21. Giovanis P, Garna A, Marcante M, et al. Ifosfamide encephalopathy and use of methylene blue. A case report of different sequential neurotoxicity. , 95 (*Tumori* 2009), pp. 545-6