



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“CARACTERÍSTICAS ELECTROENCEFALOGRÁFICAS DE LOS
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENCEFALITIS AUTOINMUNE
ANTI RECEPTORES NMDA”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**ESPECIALISTA EN
NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DRA. ROSSELA DE JESÚS VEGA CASTRO

TUTOR:

DRA. PATRICIA HERRERA MORA

JEFE DE SERVICIO:

DRA. MATILDE RUIZ GARCÍA



CIUDAD DE MÉXICO.

2019.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“CARACTERÍSTICAS ELECTROENCEFALOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON ENCEFALITIS AUTOINMUNE ANTI RECEPTORES NMDA”**

HOJA DE FIRMAS



DR. JOSE NICOLÁS REYNES MANZUR
JEFE DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. MATILDE RUIZ GARCÍA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA



DRA PATRICIA HERRERA MORA
TUTOR DE TESIS

ÍNDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
MARCO TEÓRICO	7
JUSTIFICACIÓN	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
HIPÓTESIS	18
OBJETIVOS	19
MATERIAL Y MÉTODOS	20
POBLACIÓN	21
TAMAÑO DE LA MUESTRA	22
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	23
CRITERIOS DE ELIMINACION	23
DISEÑO DE ESTUDIO	24
Cohorte	24
RESULTADOS	25
ANÁLISIS DEL EEG AL INGRESO	27
ANÁLISIS DEL EEG AL EGRESO	30
ANÁLISIS DE EEG DE CONTROL	33
DISCUSIÓN	37
CONCLUSIONES	39
BIBLIOGRAFÍA	40
ANEXOS	47

RESUMEN

Vega-Castro RJ, Herrera-Mora P, Ruiz-García M, Cordero-Guzmán LM.

“CARACTERÍSTICAS ELECTROENCEFALOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENCEFALITIS AUTOINMUNE ANTI RECEPTORES NMDA.”

Introducción: La encefalitis autoinmune por anticuerpos contra el rNMDA es la encefalitis autoinmune más frecuente en la población pediátrica. Es un síndrome neuropsiquiátrico cada vez más reconocido. El conocimiento que ha surgido en los últimos años sobre su etiología, diagnóstico, tratamiento y factores pronóstico, nos ha enseñado a utilizar de forma más dirigida los recursos disponibles en las instituciones para su evaluación. La evolución natural de la enfermedad es catastrófica si no se inicia una intervención adecuada y oportuna. El electroencefalograma (EEG) es una herramienta clave de evaluación de esta patología. En la literatura se reportan datos contrastantes, lentificaciones focales o generalizadas, uni o bihemisféricas, presencia de actividad epileptiforme de predominio en las regiones frontotemporales así como se intenta determinar como patognomónica la presencia del patrón deltra brush aun no consistente en los reportes de pacientes pediátricos. **Objetivo:** Descripción de los hallazgos de EEG en pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de encefalitis autoinmune por anticuerpos contra el rNMDA y comparar los hallazgos con lo descrito en la literatura. **Material y métodos:** Estudio observacional, transversal, descriptivo, retrospectivo, retrolectivo. Se revisaron 25 expedientes físicos y electrónicos así como reportes y trazos de EEG de pacientes con diagnóstico confirmado en el periodo de febrero de 2012 a febrero de 2017. **Análisis estadístico:** Se calculó mediante frecuencias absolutas y relativas, se utilizó el paquete estadístico SPSS v21.0. **Resultados:** La evolución clínica de estos pacientes fue lenta con tendencia a la mejoría con correlación en los estudios electroencefalográficos. De un total de 108 EEG realizados, posterior a su clasificación se analizó un total de 60 estudios, 25 EEG al ingreso, 20 EEG previo al egreso y 15 EEG de control por consulta externa. Entre los 25 EEG al ingreso se encontró ritmo lento generalizado y anormalidad en los grafoelementos del sueño en el 100%. El ritmo lento predominante fue delta-theta (44%). El 32% de los pacientes presentó actividad epileptiforme, de predominio en región frontal. Se revisaron 20 EEG previo al alta hospitalaria, con mejoría de la actividad lenta inicial en un 50% de los casos, 38% persistió con ausencia de los grafoelementos de etapa N2 de sueño, se registra disminución de la actividad epileptiforme aun con

persistencia de esta en la región frontal. En el seguimiento por consulta externa, en promedio 149.6 días posterior al egreso 15 pacientes contaron con EEG de control con estructuración de ritmo alfa en vigilia (53%) e integración adecuada de los grafoelementos del sueño en el 50%, solo 1/25 reporto en esta etapa de vigilancia actividad epileptiforme en la región frontal. Del total de la serie, 23/25 (92%) presentaron crisis agudas epilépticas de tipo focal con alteración del estado de alerta y generalización bilateral, no se identificó otro tipo de crisis. De esta población 12 /25 (48%) debutó con crisis refractarias y 4/12 (16%) evolucionaron a estado epiléptico. Al egreso 4/25 (16%) persistió con crisis refractarias, en vigilancia por consulta externa 1/25 (4%) persistió con crisis refractarias. **Conclusiones:** Todos los pacientes con encefalitis anti rNMDA en esta serie presentaron anormalidades en el EEG. Los hallazgos evolutivos del EEG correlacionan con la respuesta al tratamiento y evolución clínica de la enfermedad. No se encontró la presencia de patrón delta brush descrito en la literatura internacional. La actividad epileptiforme inicial no persiste en la mayoría de los pacientes. El 50% de los pacientes tienen recuperación electroencefalográfica en un tiempo promedio de 5 meses.

INTRODUCCIÓN

Las encefalitis autoinmunes, son un grupo de enfermedades poco frecuentes, agudas-subagudas y graves que afectan a personas de todas las edades. Las proteínas y receptores sinápticos del sistema nervioso central son atacados por auto anticuerpos. Actualmente se conocen 16 tipos de encefalitis autoinmunes.¹ Estudios epidemiológicos en centros de referencia en Estados Unidos y Europa sugieren que la Encefalitis autoinmune por anticuerpos contra rNMDA es la causa más común de encefalopatía mediada por anticuerpos contra antígenos de superficie, así como la segunda causa de encefalopatía autoinmune en pediatría, después de la encefalomiелitis diseminada aguda.²

Joseph Dalmau, neuro-oncólogo español de la Universidad de Pensylvania en 2007 correlaciona la presencia de encefalitis autoinmune por anticuerpos contra el rNMDA y mujeres jóvenes con teratoma de ovario.³

Florance realiza en 2009, las primeras descripciones en edad pediátrica, 32 menores de 18 años, 26 mujeres, 8 de ellas con padecimiento oncológico.^{4,5}

La incidencia mundial de las encefalitis autoinmunes es aun desconocida.³ Se ha establecido que entre el 2-3% de la población general cuenta con anticuerpos positivos que afectan el sistema nervioso central.⁶ En 2015, se reporta en un estudio prospectivo de Encefalitis anti-rNMDA realizado en el Reino Unido en un periodo de noviembre de 2010 a diciembre de 2011 una estimación de incidencia basada en una población pediátrica de 12 millones de 0.85 casos por millón de niños por año. El 74% de los pacientes fueron mujeres con una edad media de 8 años.⁷

Esta entidad afecta principalmente a la edad pediátrica y adultos jóvenes, es progresiva y puede causar la muerte.

La etiología en pediatría más reconocida es infecciosa en comparación a los adultos donde predomina la etiología de tipo tumoral, predomina teratoma ovárico, sin embargo cáncer de pulmón, tumores de tiroides, cáncer de mama, cáncer de colon, y neuroblastoma también se han asociado con dicha entidad.^{3,9-11}

La presentación clínica es variable. Se describen cinco fases por Shruthi y cols.⁸

- Fase prodrómica: sintomatología inespecífica como fiebre, cefalea y náuseas.
- Fase psicótica: alteraciones emocionales, amnesia, alteraciones cognitivas y comportamiento extraño.
- Fase insensible con síntomas semejantes a la cataplexia y postura distónica atetoide.
- Fase hiperkinética: Discinesias orolinguales y faciales.
- Fase de recuperación: esta se presenta de forma gradual o completa.

Estas manifestaciones en la mayoría de las ocasiones, causa estancia intrahospitalaria prolongada e ingreso a unidades de cuidados intensivos, los pacientes pueden presentar estado de coma o estado epiléptico, así como otras complicaciones serias.^{12-15,35}

El estudio confirmatorio de esta entidad se realiza por la presencia de anticuerpos contra rNMDA en suero o en LCR, estos últimos más específicos. El citoquímico del LCR muestra pleocitosis linfocítica en el 70%, y presencia de bandas oligoclonales en 60% de los pacientes estudiados.¹⁴⁻¹⁷

El EEG es considerado una herramienta sensible y se ha publicado pudiese ser una herramienta diagnóstica. Los hallazgos reportados son principalmente actividad lenta focal

ó generalizadas, desorganización de la actividad de base, presencia de actividad epileptiforme con o sin correlación clínica, por lo que la utilidad del Video-EEG puede ser aún mayor en caso de estados epilépticos no convulsivos o en la presencia de movimientos paroxísticos no epilépticos.^{1,4,17-19,32}

Los reportes de resonancia magnética (RM) reportan hiperintensidades a nivel cortico-subcortical y tallo encefálico, diferentes grados de atrofia y puede ser normal.^{1,10-11}

La tomografía por emisión de positrones (PET) ha demostrado la presencia de zonas patológicas caracterizadas por hipometabolismo en la región cortical frontal, temporal y parietal con mejoría con el inicio de terapia inmunomoduladora.^{19,20}

La biopsia cerebral, aunque no es empleada de forma rutinaria en el estudio de esta patología ha sido descrita en algunas series pequeñas con hallazgos inespecíficos como infiltrado perivascular, parenquimatoso y activación microglial.²¹

Entre los principales diagnósticos diferenciales se encuentran neuroinfección, otras encefalitis autoinmunes o inflamatorias, enfermedades autoinmunes que afectan el sistema nervioso central como LES, encefalitis de Hashimoto, abuso de sustancias y efectos adversos de neurolépticos.²²

El tratamiento principal es la inmunoterapia , se divide en primera y segunda línea. El tratamiento de primera línea incluye el uso de esteroides,³¹ gammaglobulina intravenosa (GGIV) o la realización de plasmaféresis. Dentro de la segunda línea se incluyen fármacos inmunosupresores tales como rituximab y ciclofosfamida, con algunos efectos adversos conocidos.^{11,13,36}

Si el paciente presenta una neoplasia, se deberá realizar la extirpación tumoral en forma concomitante con la terapia inmunológica previamente descrita.^{4,5}

Se describe que el 48% de los pacientes responden al tratamiento de primera línea, 65% requieren tratamiento de segunda línea.¹³

Un 25-30% presentan recaídas, que se presentan tras la suspensión de tratamiento en un periodo que va desde un mes hasta 8 años. Se definen como la reaparición de la sintomatología o el empeoramiento de síntomas que 2 meses previos habían demostrado mejoría o estabilización, es más frecuente los primeros 24 meses tras el debut de la enfermedad, esta se atribuye a diferentes factores como el uso solo de tratamiento de primera línea, suspensión de esteroides, la falta de continuidad con el tratamiento de mantenimiento y títulos altos de anticuerpos contra rNMDA en LCR al diagnóstico.^{14,36,37}

La recuperación es variable, va de la remisión completa de la sintomatología hasta secuelas principalmente cognitivas. El 20% de los pacientes presentan secuelas graves e incluso fallecen.²¹

El inicio temprano del tratamiento, la presencia de sintomatología leve sin requerimiento de estancia en unidades de cuidados intensivos son considerados factores de buen pronóstico.^{22,36-37}

MARCO TEÓRICO

El electroencefalograma (EEG) ha sido objeto de estudio en esta patología desde el inicio de su descripción, se han encontrado datos inespecíficos en reportes y series de casos. Los hallazgos mas frecuentes son actividad lenta focal o generalizada con o sin presencia de actividad epileptiforme y desorganización de la estructura de la vigilia y sueño. La evolución del EEG en el curso de la enfermedad está poco documentada en niños, existen reportes de caso y pequeñas series alrededor del mundo.

Dalmau y cols en el 2008, describió los hallazgos clínicos y las alteraciones electroencefalográficas de 100 pacientes, 92% mostraron anormalidad, 76% presentaron crisis convulsivas, 71% actividad lenta focal de predominio frontotemporal o actividad lenta generalizada, 21% actividad epileptiforme, no se describe la clínica de sus crisis.¹⁻³

En 2009, Florance y cols describieron una serie de 81 pacientes con diagnóstico de encefalitis autoinmune, 32 menores de 18 años, 26 mujeres, edad promedio 14 años, el 31% de la mujeres con tumor, el 87% cursó con alteraciones de la personalidad con o sin crisis convulsivas así como alteraciones en el ciclo sueño vigilia. 6 (18%) presentaron crisis convulsivas al diagnóstico, el 77% presentó crisis convulsivas durante la evolución de la enfermedad. Se realizó EEG al 77% de los casos. Todos fueron anormales, 88% con actividad lenta focal y/ o generalizadas en rango delta-theta, el 28% con actividad epileptiforme. Documentaron que la mayoría de los movimientos anormales fueron independientes de los hallazgos electrográfico. La actividad eléctrica se reportó normal

posterior al tratamiento inmunomodulador. No consideró el estado epileptico un sello distintivo de la enfermedad.^{4,5}

Para el año 2010, Florance y Dalmau, por el evidente incremento de la sospecha y diagnóstico de esta patología, compararon los hallazgos de adultos y niños en los reportes de caso y serie existentes. Los hallazgos fueron inespecíficos, EEG mostró actividad de base lenta y desorganizada, crisis convulsivas en estadios tempranos de la enfermedad, persistencia de la actividad lenta hasta la etapa disautonómica-catatónica. Sin encontrar diferencias importantes. Se hace énfasis en este estudio la poca correlación de la actividad epileptiforme con movimientos anormales, así como la pobre respuesta al tratamiento con fármacos antiepilépticos, por lo que se recomendó la monitorización estrecha por medio de video EEG para el diagnóstico y tratamiento de epilepsia. En esta serie se documenta la presencia de un paciente con estado epileptico no convulsivo que requirió inducción de coma con pentobarbital.^{4,5}

En 2012, Schmitt y cols describieron una serie de 23 pacientes adultos con diagnóstico de encefalitis autoinmune anti rNMDA, con monitoreo electroencefalográfico prolongado durante 44 días, 78% de los pacientes presentaron crisis convulsivas. El EEG en 30.4% de los pacientes presentaron cepillos delta extremos en regiones frontales; estos consisten en una combinación casi continua de actividad lenta en rango delta con actividad rápida sobrepuesta, generalmente en rango beta en pacientes que no están bajo sedación o anestesia, se han reportado en pacientes con enfermedad severa en terapia intensiva, esto se asoció con enfermedad y hospitalizaciones más prolongadas. En esta serie la lentificación de la actividad de base se presentó en el 91-3% de la población, mientras las

crisis electrográficas fueron descritas en el 60.1% de los casos, en el 39% sin correlato clínico.^{22,34}

Armangue y cols, ese mismo año (2012), hicieron una búsqueda del hallazgo electroencefalográfico en la población pediátrica, consideraron que la presencia de cepillos delta en EEG considerada patognomónica de la enfermedad en adultos aun no podía ser considerada igual en la edad pediátrica, no era consistente su presencia hasta este momento.¹⁰

Por su parte Hacoheh y cols en 2012, publicaron una serie de 111 pacientes de los cuales 48 fueron pediátricos, reportaron en el 70% anormalidad en el EEG de tipo inespecífico en relación con encefalopatía, 21% con grafoelementos epileptiformes desde el diagnóstico, 70% presentó epilepsia, 37.5% con alteraciones en el ciclo sueño vigilia y disfunción en la integración de los grafoelementos propios del sueño.²³

En 2013, Gitiaux y cols revisaron 44 grabaciones de video EEG, 9 pacientes pediátricos en sueño y vigilia, todos realizados bajo ventilación espontánea sin sedación, para clasificar y describir la evolución electrográfica en sus pacientes.¹⁷ La demora entre los primeros síntomas y la realización del primer estudio fue de 1-3 meses. Cada paciente se sometió a un total de entre 1 y 11 grabaciones que incluían el primer mes de inicio de la enfermedad. Describen dos etapas, al inicio de la enfermedad y una segunda intermedia o de recuperación. En la etapa inicial se describen 2 patrones, uno con severidad leve y otro con severidad grave. En la etapa inicial de severidad leve reportaron durante la vigilia ondas lentas unilaterales, focales o hemisféricas intermitentes y continuas de 0.5-3Hz, con actividad de fondo normal o casi normal, 3 pacientes con actividad theta-alfa en sueño de

predominio frontocentral, 4 presentaron movimientos anormales sin correlación electrográfica. Solo 1 paciente tuvo descargas epileptiformes típicas registradas en regiones centrales y correlato con crisis tónicas de la extremidad inferior derecha. En la etapa inicial severidad grave los pacientes carecían de grafoelementos de diferenciación fisiológica de sueño-vigilia. En aparente alerta los pacientes contaban con actividad lenta de alto voltaje en rango delta, mientras en sueño NREM presentaron ritmos theta-alfa difusos de gran amplitud de predominio en las regiones frontales, sin lograr la identificación de grafoelementos de sueño ni la posibilidad de identificar las etapas de este. Solo un paciente contaba con la presencia de actividad lenta en rango delta con superimposición de ritmos rápidos en rango beta a lo que llamaron cepillos delta extremos. En ambos grupos se encontraron descargas rítmicas focales consistentes en ondas agudas y puntas de varios minutos de duración cuya clínica no parecía tener asociación con crisis. En la etapa intermedia y de recuperación motora los clasificaron también en severidad leve y grave. En el primer grupo el EEG mejoró en 4 de 6 pacientes en un tiempo de 2-8 meses, un paciente desarrolló un foco epileptógeno de punta onda lenta en el área de lentificación inespecífica de etapa inicial localizada en región frontal, 2 pacientes con persistencia de lentificación en el EEG a pesar de recuperación clínica y no presentar movimientos anormales. Solo se observó la normalización completa electroencefalográfica de 2 pacientes 8 meses después del inicio del tratamiento. Dentro de los pacientes con alta gravedad, un paciente sin tendencia a la normalización atribuible a la no administración de inmunosupresores durante el primer mes, persistencia de descargas subcontinuas de punta onda lenta tanto en sueño como en vigilia en la región frontocentral, en su mayoría sin correlato clínico, o

acompañado de sacudidas mioclónicas periorales o desviación ocular hacia arriba. A pesar de fármacos antiepilépticos e inmunosupresores así como plasmaféresis no tuvo mejoría clínica ni electrográfica. 2 pacientes mostraron modificaciones en la actividad de fondo persistente en sueño NREM, los ritmos theta iniciales se sustituyeron por ondas lentas y puntas difusas de predominio frontal y occipital, crisis clínicas tónicas e hipermotoras persistían 5 meses después del inicio del tratamiento sin respuesta a medicación, desaparecieron a los 8 meses sin uso de fármacos antiepilépticos. Un paciente continuó con actividad lenta de muy bajo voltaje y persistencia de ritmos rápidos difusos. Si bien los hallazgos de alteraciones del EEG parece estar claro en encefalitis por anticuerpos contra rNMDA aun se desconoce el mecanismo por el que subyacen estos cambios progresivos y la respuesta a intervenciones inmunomoduladoras. Se cree está relacionado con el papel del rNMDA en el mantenimiento del estado activo cortical respaldado por conexiones glutamaérgicas intracorticales descrito por Wang en 1999.¹⁷

El grupo mexicano de neurología en San Luis Potosí, Bravo y cols reporta en 2013, 6 pacientes pediátricos en donde el 50% presenta disfunción generalizada, 33% disfunción focal y 16% paroxismos epilépticos focales. Todos presentaron crisis convulsivas, ninguno presentó estado epiléptico, ni tuvo relación con patología oncológica. Durante el seguimiento a un año, los pacientes se encuentran libres de crisis con un solo fármaco, aun con tratamiento el 83% de ellos, a 1 se le retira el antiepiléptico sin eventualidades mayores un año después del diagnóstico.¹⁴

En este mismo año Armangue y cols reportaron una serie de 18 pacientes pediátricos en los que el 90% de ellos contaban con EEG anormal, solo uno de los pacientes tenía el patrón de

cepillos delta externos con actividad lenta difusa asimétrica de predominio en hemisferio derecho, no contaba con tumor, dicho paciente tuvo peor evolución en comparación con sus iguales, no se explican mayores detalles sobre el caso.^{19,38,39}

En 2014, Hyunjin y cols de la Universidad de Corea, reportaron el primer estado epileptico no convulsivo unilateral en relación con este padecimiento en un paciente masculino de 34 años de edad. Este hallazgo se encuentra de forma bilateral en menos del 6% de las series reportadas.²¹

En el año 2015, Nosadini y cols observaron en retrospectivo la evolución del EEG en el curso de la enfermedad de 5 pacientes pediátricos, identificaron 4 fases electroencefalográficas; en las etapas tempranas, describen preservación del ritmo posterior y presencia variable de ondas lentas de gran amplitud en un patrón intermitente o continuo, uni o bilateral, con mayor frecuencia en las región frontotemporal. Después de 2-3 semanas de iniciada la sintomatología, en la fase florida, cuando el deterioro de la conciencia y vigilia era más severo con presencia de movimientos estereotipados, se observó el deterioro de gradiente anteroposterior con evolución a mayor lentificación en rango delta-theta de duración variable que va de minutos a horas de localización múltiple, sin respuesta a maniobras de activación ni a medicación con antiepilépticos, sin correlación con cambios clínicos. En la fase de recuperación encontraron un patrón electroencefalográfico más organizado, reaparición del gradiente anteroposterior así como la reactividad a maniobras de activación, en 2-5 meses se observó la normalización de la actividad cerebral.^{18,33}

En el mismo año, Salvucci y cols en Mayo Clinic reportaron una serie de 3 pacientes con clínica característica, sin la presencia de cepillos delta extremos, continuándose con la

inconsistencia de reporte de estos en la edad pediátrica en la literatura de centros de referencia mundial.²⁵

En 2015, Huang y cols en China, reportaron una serie de 18 pacientes pediátricos con los mismos hallazgos descritos previamente, el 39% de los pacientes con EEG normal al inicio de la enfermedad, mientras el 100% se reportó anormal durante el seguimiento con presencia de descargas epileptiformes en el 15% de la población, no reportan recuperación de los pacientes.²⁶

Por su parte Montenegro y cols en Brasil, reportaron en 2015, la presencia de actividad lenta con actividad rápida en rango beta sobrepuesta en una paciente de 6 años con diagnóstico confirmado de encefalitis autoinmune, sin embargo no se encontró el mismo hallazgo en el resto de sus pacientes que presentaban ritmo de base alterado con actividad lenta generalizada en rango delta-theta no ictal, concluyen que este patrón no es constante en su población.²⁷

Para el año 2016, Goenka y cols en la India, reportaron una serie con 4 pacientes con rango de edad entre 5 meses a 11 años con una media de 2.5 años, sin encontrar cepillos delta, el resto de los hallazgos electroencefalográficos son consistentes con lo ya reportado. En el mismo año, Nugappa y cols en el Hospital Universitario de la India lo reportaron en un paciente pediátrico sin relación con padecimiento oncológico.²⁸

La última serie, reportada en 2018 por Yildirim y cols en Turquía, describe los hallazgos electroencefalográficos de 12 pacientes pediátricos a los que se les dió seguimiento por 6 meses, el 91% de los pacientes contaban con trazos anormales al diagnóstico, se revisaron 43 registros de EEG en los que el hallazgo más frecuente fue la lentificación focal o

generalizada con pérdida de ritmo de base. En dos pacientes se documenta la presencia de descargas epileptiformes rítmicas breves así como actividad lenta occipital, 3 pacientes con exceso de ritmo beta generalizado, 41% de los pacientes con patrón de cepillos delta extremos el cual desapareció 6 meses después del inicio del tratamiento en 3 pacientes, los otros dos persistieron con dicho patrón 10 y 17 meses. El 58% de los pacientes contaban con actividad epileptiforme, uno con actividad lateralizada, el resto con focalización de localización múltiple. Las anomalías en el EEG desaparecieron en un promedio de 8 meses.²⁹

JUSTIFICACIÓN

La encefalitis anti NMDA ocupa la segunda causa de las encefalitis inmunomediadas después del EMDA, actualmente más frecuente que las encefalitis virales. Enfermedad progresiva, que puede causar la muerte si no se trata en forma oportuna. En etapas iniciales el reconocimiento clínico es difícil, se puede confundir con un trastorno psiquiátrico primario, las características electroencefalográficas de esta entidad pueden ser útiles, para identificar en forma temprana esta entidad, disminuir la estancia intrahospitalaria y morbimortalidad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

No existe en México literatura suficiente que muestre la correlación de la encefalitis autoinmune con los hallazgos electroencefalográficos, motivo por el cual se incrementa la importancia de la realización de este estudio.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Cuáles son las características del EEG al diagnóstico en pacientes con encefalitis autoinmune por Ac contra rNMDA?
2. ¿Cuáles son las características del EEG en pacientes con diagnóstico de encefalitis autoinmune por Ac contra rNMDA al momento de contar con mejoría clínica suficiente para considerar el egreso hospitalario?
3. ¿Cuáles son las características de EEG en pacientes con diagnóstico de encefalitis autoinmune por Ac contra rNMDA en la fase de recuperación de la enfermedad, en citas de control en consulta externa?
4. ¿Cuáles son las características electroencefalográficas en sueño de los pacientes con encefalitis autoinmune?
5. ¿Cuál es el compromiso que se encuentra de la respuesta a maniobras de activación?
6. ¿Qué porcentaje de pacientes cursan con epilepsia y cuales son las características de esta?
7. ¿Cuáles son las modificaciones encontradas en ritmo y voltaje en pacientes con encefalitis autoinmune?

HIPÓTESIS

Debido a las características del estudio no se requiere generar una hipótesis.

OBJETIVOS

- **OBJETIVO GENERAL:** Describir las características del EEG de pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de encefalitis autoinmune con anticuerpos contra rNMDA.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron 25 expedientes clínicos de pacientes pediátricos con diagnóstico de encefalitis autoinmune por anticuerpos contra rNMDA confirmado por la presencia de anticuerpos en LCR, entre noviembre del 2013 y febrero de 2017.

Se encontraron 108 reportes de EEG realizados al ingreso, durante la estancia intrahospitalaria y egreso institucional.

Todos los EEG fueron obtenidos posterior a la colocación de electrodos por medio del protocolo del Sistema Internacional 10-20, realizados con impedancias menores a 25 ohms, filtros de bajas frecuencias en 1Hz, filtro de altas frecuencias en 70Hz, así como notch activo para banda de 60Hz, en un equipo Cadwell Easy II, con realización de protocolos de activación correspondientes.

Se establecieron las fechas de ingreso, egreso hospitalario y control por consulta externa de neurología pediátrica.

De cada paciente se analizaron solo tres registros electroencefalográficos, el primero al ingreso, que corresponde a la etapa florida de la enfermedad, el segundo EEG previo al egreso relacionado al inicio de la recuperación de la enfermedad, en esta etapa el paciente ya había recibido tratamiento y un tercer EEG realizado por consulta externa de neurología pediátrica, estos tenían relación con la incorporación del paciente a sus actividades cotidianas.

POBLACIÓN

25 pacientes menores de 18 años, con expediente activo, con diagnóstico de encefalitis autoinmune por anticuerpos anti rNMDA confirmado en LCR, que cuenten con EEG y reporte de este en el expediente físico en la temporalidad requerida.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

A conveniencia.

Se describirán los datos obtenidos de reportes de EEG de un total de 25 pacientes con diagnóstico de encefalitis autoinmune anti rNMDA con la temporalidad previa descrita.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes con diagnóstico de encefalitis autoinmune con diagnóstico confirmado por medio de anticuerpos contra rNMDA en LCR y cuenten con reportes de EEG en expediente activo.

CRITERIOS DE ELIMINACION

Pacientes que perdieron seguimiento y no cuenten con reporte de eeg en la temporalidad requerida para la recolección de datos en este protocolo.

DISEÑO DE ESTUDIO

Cohorte

- ❖ Observacional
- ❖ Transversal
- ❖ Descriptivo
- ❖ Retrospectivo
- ❖ Retrolectivo

RESULTADOS

Posterior a la clasificación de los 108 EEG encontrados en la temporalidad requerida, se encontró un total de 25 EEG al ingreso, 20 EEG cercanos al egreso hospitalario (promedio de 13.5 días), así como 15 EEG realizados de control por consulta externa (promedio de 149 días) posteriores a su egreso institucional, 48 registros fueron eliminados al no cumplir con el criterio de inclusión.

De la muestra real (n = 25), 15 fueron hombres (60%) y 10 mujeres (40%). (Ver gráfico 1)

El grupo etáreo más afectado en ambos sexos fue el de los adolescentes, 8 masculinos y 5 femeninos (52%). (Ver tabla 1)

El promedio de edad en el grupo de estudio es de 10.9 años, con una desviación standard típica de 5 años (2.8- 17.5 años).

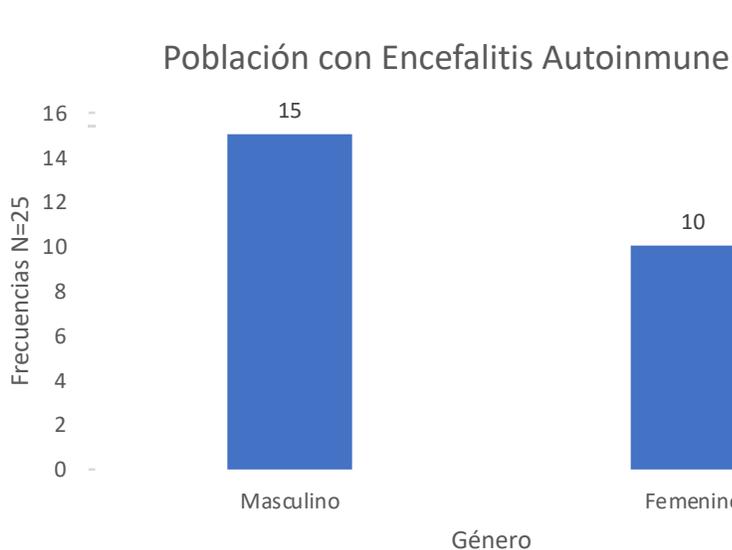


Gráfico 1. Frecuencia de Género

DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES POR GRUPOS ETAREO		
Grupo Etáreo	Masculino	Femenino
Neonatos (0 - 28 días)	0	0
Lactantes menores (29 días - 1 año)	0	0
Lactantes mayores (1 año 1 día – 4 años)	2	0
Preescolares (4 años 1 día – 6 años)	2	1
Escolares (6 años 1 día – 12 años)	3	4
Adolescentes (12 años – 18 años)	8	5

Tabla 1. Distribución de pacientes por grupo etáreo

El promedio de días transcurridos entre el inicio de los síntomas y el ingreso hospitalario fue de 44.8 (n=25, 2-308 días). El promedio de días de estancia intrahospitalaria fue de 67.24 días.

El primer estudio de EEG analizado fue al momento de ingreso hospitalario realizado en promedio los primeros 7 días (n=25, 0-30 días) (etapa florida de la enfermedad). El segundo EEG analizado fue el realizado alrededor de los 13.5 días (n =20, 1-22 días) previo al egreso hospitalario (fase de recuperación parcial) en promedio 67.24 días de estancia intrahospitalaria. El tercer EEG analizado fue por consulta externa de neurología pediátrica, realizado en promedio 149.6 días (n=15, 50-351 días) posterior al egreso hospitalario (fase de incorporación a actividades de la vida diaria). Ver tabla 2.

Pac	Fecha Síntomas	Fecha Ingreso	Fecha Egreso	Fecha EEG1	Fecha EEGEgreso	Fecha EEGControl	Sintomas-Ingreso	Ingreso-Egreso	Ingreso-EEG1	EEG1-EEGEgr	Egreso-EEGEg	EEG1-EEGCont	Egreso-Control
1	19/03/2015	28/04/2015	07/07/2015	28/05/2015	16/06/2015	06/10/2015	40	70	30	19	21	131	91
2	03/07/2013	09/12/2013	21/01/2014	11/12/2013	17/01/2014	07/04/2014	159	43	2	37	4	117	76
3	07/12/2013	14/12/2013	30/01/2014	16/12/2013	09/01/2014	14/01/2015	7	47	2	24	21	394	349
4	16/03/2014	03/04/2014	28/05/2014	23/04/2014	20/05/2014	06/08/2014	18	55	20	27	8	105	70
5	08/11/2013	12/09/2014	02/11/2014	15/09/2014	31/10/2014	08/05/2015	308	51	3	46	2	235	187
6	10/09/2014	19/09/2014	23/12/2014	23/09/2014	03/12/2014	11/02/2015	9	95	4	71	20	141	50
7	20/09/2014	07/10/2014	28/11/2014	10/10/2014	14/11/2014	22/06/2015	17	52	3	35	14	255	206
8	28/10/2014	16/11/2014	05/02/2015	19/11/2014	14/01/2015	20/07/2015	19	81	3	56	22	243	165
9	15/06/2015	27/06/2015	11/08/2015	30/06/2015	20/07/2015	27/07/2016	12	45	3	20	22	393	351
10	02/04/2015	12/04/2015	31/07/2015	13/04/2015	13/07/2015	18/11/2015	10	110	1	91	18	219	110
11	16/06/2015	22/08/2015	15/09/2015	25/08/2015	11/09/2015	29/02/2016	67	24	3	17	4	188	167
12	21/06/2015	28/08/2015	05/10/2015	31/08/2015	13/09/2015	08/02/2016	68	38	3	13	22	161	126
13	21/06/2015	23/09/2015	20/10/2015	29/09/2015			94	27	6			161	
14	30/09/2015	03/10/2015	23/02/2016	06/10/2015	02/02/2016	13/05/2016	3	143	3	119	21	220	80
15	01/10/2015	31/10/2015	08/01/2016	10/11/2015			30	69	10				
16	03/12/2015	18/12/2015	28/01/2016	22/12/2015			15	41	4				
17	06/01/2016	07/02/2016	14/04/2016	17/02/2016	02/05/2016	31/08/2016	32	67	10	10	18	196	139
18	24/03/2016	18/04/2016	19/07/2016	04/05/2016			25	67	16				
19	26/05/2015	15/06/2015	08/07/2015	17/06/2015			20	92	2				
20	28/05/2016	28/06/2016	19/08/2016	30/06/2016	13/08/2016		31	52	2	44	6		
21	14/07/2016	16/07/2016	13/12/2016	27/07/2016	09/12/2016	28/02/2017	2	150	11	135	4	216	77
22	29/06/2016	28/09/2016	13/12/2016	29/09/2016	30/11/2016		91	76	1	62	13		
23	19/09/2016	03/10/2016	15/12/2016	01/11/2016	29/11/2016		14	73	29	28	16		
24	03/10/2016	13/10/2016	16/12/2016	14/10/2016	02/12/2016		10	64	1	49	14		
25	20/12/2016	10/01/2017	28/02/2017	13/01/2017	28/02/2017		21	49	3	46	0		
							44.88	67.24	7	47.45	13.5	210.9375	149.6

Tabla 2. Registro de fechas

ANÁLISIS DEL EEG AL INGRESO

Resultados del 1er EEG al ingreso: todos fueron anormales, actividad de base lenta focal y generalizada. De los ritmos lentos el que predominó en vigilia fue el delta-theta en un 44% (11/25). (Ver tabla 3)

RITMO EEG DE INGRESO VIGILIA		
Ritmos	Frecuencia	Porcentaje (%)
Delta <4	4	16
Theta 4-7	7	28
Delta - Theta	11	44
Theta - Alfa	3	12
Total	25	100

Tabla 3. Ritmos en EEG de ingreso durante la vigilia.

En la etapa florida de la enfermedad se altera el ciclo sueño-vigilia, el sueño en esta etapa es de difícil registro, se logró registro en 19/25 pacientes. El ritmo predominante en sueño fue delta en un 44% (11/25). (Ver tabla 4)

RITMO EEG DE INGRESO SUEÑO		
Rítmos	Frecuencia	Porcentaje (%)
Delta <4	11	44
Theta 4-7	4	16
Delta – Theta	4	16
No sueño	6	24
Total	25	100

Tabla 4. Rítmos en EEG de ingreso durante el sueño.

De los registros de sueño en etapa N2, el 57% (11/19) integró grafoelementos anormales y el resto demostró ausencia de su estructuración. Se encontraron husos de sueño asincrónicos y asimétricos, ondas agudas del vértex en baja frecuencia, solo un paciente integró complejos K. (Ver tabla 6)

ETAPAS DE REGISTRO OBTENIDAS EN EL EEG DE INGRESO		
ETAPA	Frecuencia	Porcentaje (%)
Sueño + Vigilia	19	76
Solo Vigilia	6	24
Total	25	100

Tabla 5. Etapas de registro obtenidas durante el EEG de ingreso.

CARACTERÍSTICAS DEL SUEÑO EN EEG DE INGRESO					
SUEÑO	FRECUENCIA	GRAFOELEMENTOS	FRECUENCIA	CARACTERÍSTICAS	FRECUENCIA
Integra grafoelementos del sueño	11 (57%)	Husos de sueño	8	Asincrónicos	2
				Asincrónicos y asimétricos	6
		Ondas agudas del vértex	4		
		Complejos K	1		
No integra grafoelementos del sueño	8 (42%)				

Tabla 6. Características de sueño obtenido en EEG de ingreso.

Las maniobras de activación fueron inconsistentes en el 100%. El 20% de los pacientes no cooperó para su realización. La respuesta al estímulo auditivo estuvo ausente 12/25 (48%), 25% (5/20) cooperó para la hiperventilación que mostró desorganización transitoria, 3/25 12% mostró arrastre fótico, 4/25 (16%) de los pacientes no presento reactividad a ninguna maniobra. (Ver gráfico 2).

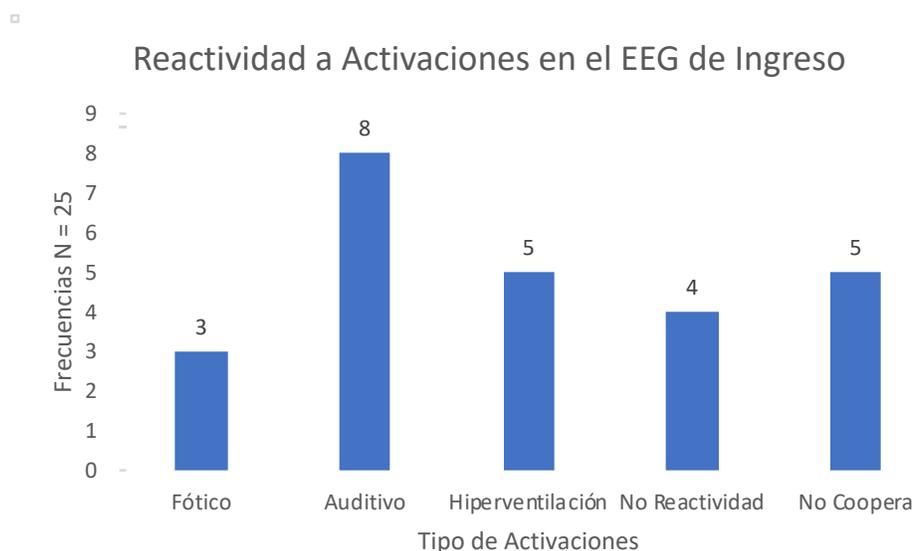


Gráfico 2. Pacientes con reactividad a protocolo de maniobras de activación en el EEG de ingreso.

En relación con la actividad epileptiforme, el 32% de los pacientes tenían correlato electroclínico, actividad paroxística constuida por ondas agudas y ondas lentas en la región frontal 4/25 pacientes (16%), seguida de la región temporal 2/25 (8%), y finalmente región occipital y central con 1 paciente cada una. (Ver gráfico 3)

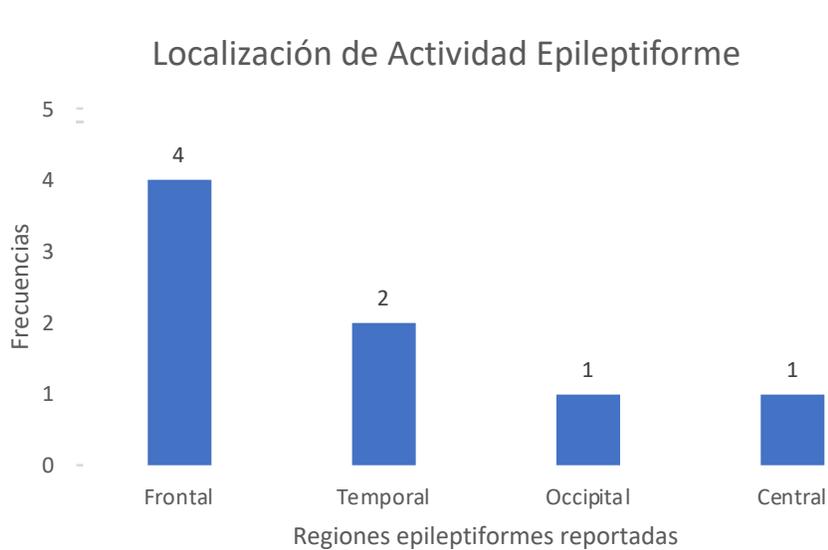


Gráfico 3. Localización de actividad epileptiforme en EEG al ingreso.

ANÁLISIS DEL EEG AL EGRESO

Al egreso la actividad de base persistió lenta con tendencia a la normalidad, el ritmo predominante en vigilia fue theta-alfa en un 8/20 (40%). (Ver tabla 7)

RITMO EEG EGRESO EN VIGILIA		
Rítmos	Frecuencia	Porcentaje (%)
Delta <4	3	15
Theta 4-7	3	15
Alfa 8-13	5	25
Delta - Theta	1	5
Theta - Alfa	8	40
Total	20	100

Tabla 7. Rítmos en EEG Egreso en Vigilia.

En sueño N2 el ritmo de base fue delta en un 9/20 (45%). (Ver tabla 8).

RITMO EEG EGRESO SUEÑO		
Rítmicos	Frecuencia	Porcentaje (%)
Delta <4	9	45
Theta 4-7	4	20
Delta – Theta	3	15
No sueño	4	20
Total	20	100

Tabla 8. Ritmos en EEG Egreso en Sueño.

En esta fase, aunque se realizaron 20 registros sólo 16/20 (80%) cuenta con registro sueño N2, 62% (n =10/20) integró grafoelementos del sueño con mayor frecuencia y mejor estructural. (Ver tabla 10)

ETAPAS DE REGISTRO OBTENIDAS EN EL EEG DE EGRESO		
ETAPA	Frecuencia	Porcentaje (%)
Sueño + Vigilia	16	80
Solo Vigilia	4	20
Total	20	100

Tabla 9. Etapas de registro obtenidas durante el EEG de egreso

CARACTERÍSTICAS DEL SUEÑO EN EEG DE EGRESO					
Sueño	Frecuencia	Grafoelementos	Frecuencia	Características	Frecuencia
Integra grafoelementos del sueño	10 (62%)	Husos de sueño	5	Asincrónicos	2
				Asincrónicos y asimétricos	3
		Ondas agudas del vértex	4		
		Complejos K	2		
No integra grafoelementos del sueño	6 (37%)				

Tabla 10. Características de sueño obtenido en EEG de egreso

El 30% de la población estudiada en este grupo no presentó reactividad a las maniobras de activación. Los que respondieron 8/20 (40%) respondió al estímulo auditivo, 25% (5/20) cooperó para la hiperventilación y no mostró actividad epileptiforme, 3/20 (15%) mostró arrastre ante estímulo fótico 15%, (Ver gráfico 4)

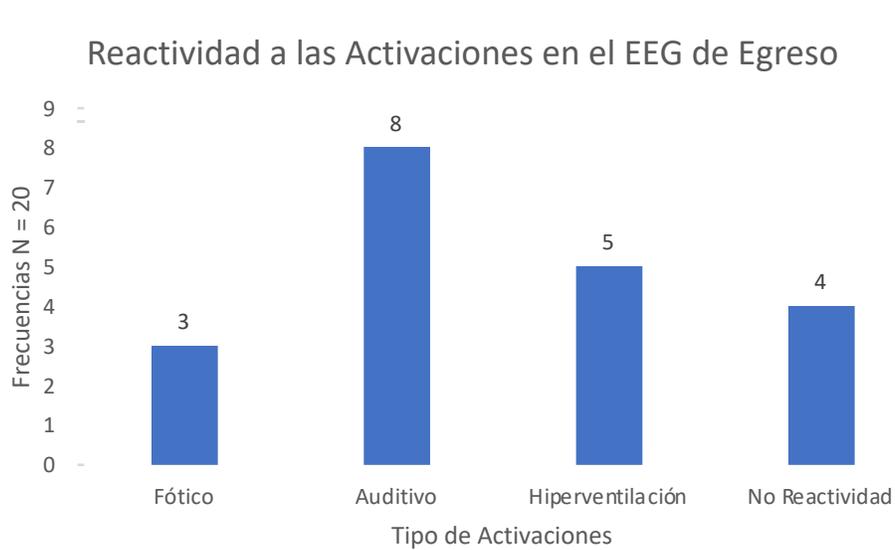


Gráfico 4. Pacientes con reactividad a protocolo de maniobras de activación en el EEG al egreso.

La actividad epileptiforme se redujo en un 50%, 3/20 (15%) de los pacientes, persistió con actividad paroxística en la región frontal. (Ver gráfico 5)

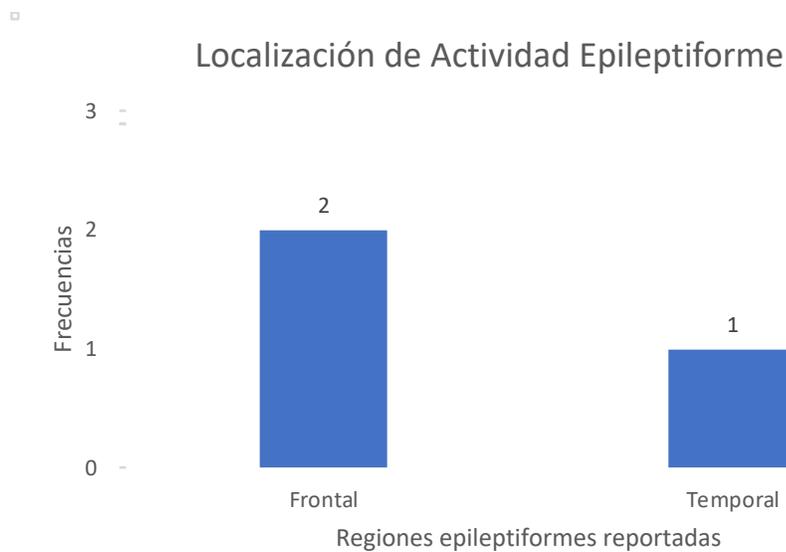


Gráfico 5. Localización de actividad epileptiforme en EEG de egreso.

ANÁLISIS DE EEG DE CONTROL

Se analizó el registro electroencefalográfico realizado en promedio de 149.6 días posterior al egreso hospitalario. Se observa mejoría en la integración de la vigilia, adecuada estructuración del ritmo alfa en el 8/15 (53.3%). (Ver tabla 11)

RITMO EEG Control en VIGILIA		
Rítmos	Frecuencia	Porcentaje (%)
Theta 4-7	1	6.6
Delta - Theta	2	13.3
Theta - Alfa	4	26.6
Alfa 8-13	8	53.3
Total	15	100

Tabla 11. Rítmos en EEG Control en Vigilia.

En sueño la actividad lenta disminuyó, predominó el ritmo delta-theta 9/15 (60%). (Ver tabla 12)

RITMO EEG Control en SUEÑO		
Rítmos	Frecuencia	Porcentaje (%)
Delta <4	1	6.6
Theta 4-7	5	33.3
Delta – Theta	9	53.3
Total	15	100

Tabla 12. Rítmos en EEG Control en Sueño.

Se observó mejoría en la integración de los grafoelementos de sueño etapa N2 en 11/15 (73%) (Ver tabla 13). El 50% de los pacientes que integraron husos de sueño mostró sincronía y simetría. (Ver tabla 14)

ETAPAS DE REGISTRO OBTENIDAS EN EL EEG DE CONTROL		
ETAPA	Frecuencia	Porcentaje (%)
Sueño + Vigilia	14	93.3
Solo Vigilia	1	6.6
Total	15	100

Tabla 13. Etapas de registro obtenidas durante el EEG de control.

CARACTERÍSTICAS DEL SUEÑO EN EEG DE CONTROL					
SUEÑO	FRECUENCIA	GRAFOELEMENTOS	FRECUENCIA	CARACTERÍSTICAS	FRECUENCIA
INTEGRA GRAFOELEMENTOS DEL SUEÑO	11 73%)	HUSOS DE SUEÑO	6	ASINCRÓNICOS	1
				ASINCRÓNICOS Y ASIMÉTRICOS	2
		ONDAS AGUDAS DEL VÉRTEX	5		
		COMPLEJOS K	2		
NO INTEGRA GRAFOELEMENTOS DEL SUEÑO	4 (37%)				

Tabla 14. Características de sueño obtenido en EEG de control.

En esta etapa se obtuvo mejor respuesta a la provocación con las maniobras de activación . (Ver gráfico 6).

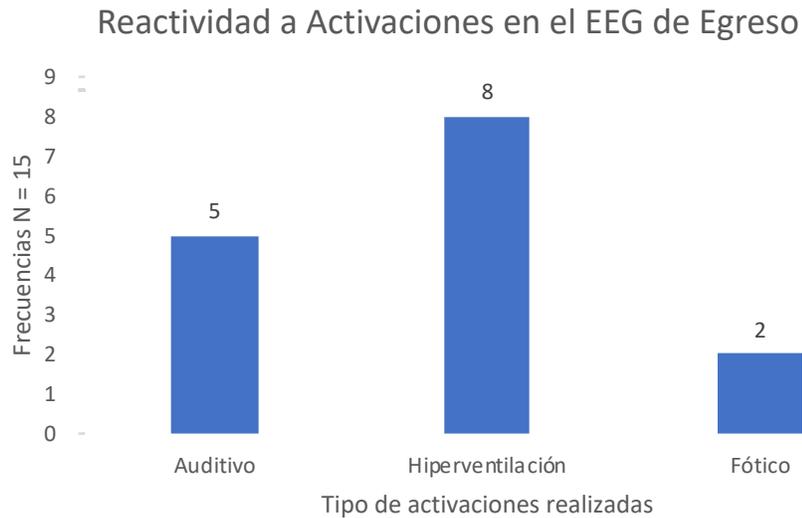


Gráfico 6. Pacientes con reactividad a protocolo de maniobras de activación en el EEG de control.

La actividad epileptiforme desapareció, sólo 1/15 (6.6%) registró actividad epileptiforme en la región frontal. (Ver gráfico 7)

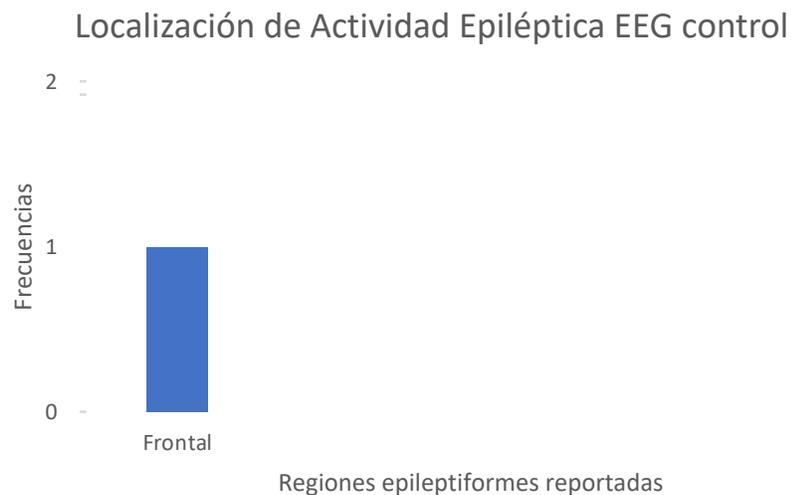


Gráfico 7. Localización de actividad epileptiforme en EEG de control.

En esta serie, el 92% (23/25) presentó crisis focales motoras refractarias con alteración del estado de alerta y evolución a bilateral, 12/25 (48%) pacientes cursaron con crisis agudas refractarias previo al inicio de la terapia inmunomoduladora, 4/12 evolucionaron a estado epiléptico. Al egreso 4/25 (16%) continuaron con crisis agudas refractarias, 13/25 (52%) remitieron y 8/25 (32%) persistieron con crisis leves. Durante el seguimiento por la consulta extrema, 1/25 persiste con epilepsia refractaria hasta el día de hoy. (Ver tabla 15).

Frecuencia de crisis epilepticas agudas				
Crisis epilépticas	Leve	Refractaria	Estado epileptico	Sin crisis
Ingreso	11	8	4	2
Egreso	8	4	0	13
Control CE	0	1	0	24

Tabla 15. Epilepsia en encefalitis autoinmune N=25

DISCUSIÓN

En esta serie al ingreso, el 100% de los registros electroencefalográficos presentaron alteración en la diferenciación del ciclo sueño-vigilia. El sueño se encuentra severamente afectado, se observa escasa estructuración y/o ausencia de los grafoelementos propios de la fase N2 en la etapa florida, hallazgos similares reportado en series pediátricas descritas por Florance y cols en 2009⁴ en un 87% de los casos, Gitiaux y cols en 2013¹⁷ en 83% describen alteraciones en la diferenciación sueño-vigilia y 100% con etapas de sueño no identificables, a diferencia Hacohe y cols en 2012²³ publican 37.5% de alteraciones en su estudio. En la evolución la estructura del sueño tiende a la recuperación completa, en este grupo 50% de los pacientes en seguimiento presentaron integración de grafoelementos y diferenciación de etapas de sueño a los 5 meses posteriores al tratamiento, González-Toro⁹ reporta un tiempo de hasta 12 meses para el inicio de la recuperación electrográfica.

A diferencia de los adultos estudiados Schmitt y cols, 2012,²² ningún paciente registró cepillos delta como marcador de severidad de la enfermedad en este grupo de edad, se ha reportado este hallazgo raro en series pediátricas, Nagappa en la India en 1 de 13 pacientes, Armangue y cols en 1 de 18 pacientes¹⁰ y 3 reportes de caso.^{27,35,40}

Otras anomalías encontradas fueron lentificación de la actividad de base focal y generalizada, Florance y Armangue reportan los mismos hallazgos.^{4,10} La actividad epileptiforme se encontró en el 32% de los pacientes, comparado con el 21% de Hacohe²³ y el 28% de Florance,⁴ más frecuente en etapas iniciales. Se observa mejoría del ritmo de

base en un promedio de 149.6 días posteriores al egreso, se restablece la estructuración de la vigilia y 53.5% de los casos presenta ritmo alfa posterior.

Respecto a las activaciones, Nosadini en 2015, habla de la recuperación de respuesta ante éstas maniobras, 2-5 meses posteriores al inicio del tratamiento inmunomodulador. En esta serie realizada en el INP las respuesta a las activaciones se presentó en promedio 5 meses después del tratamiento.¹⁵

23/25 (92%) de los pacientes presentaron crisis epilépticas agudas, la presentación clínica más común fue focal con alteración del estado de alerta con evolución a bilateral. Dara encontró 80% de crisis focales,¹⁶ y Hacoheh el 44%.²³ El estado epiléptico se presentó en 16% (4/25) de los pacientes, Dara y cols reportaron en una serie de 17 pacientes 15% con esta entidad,¹⁶ Ferdinand y Mitchell consideran esta evolución de baja frecuencia y refieren no se debe tomar como marcador de la encefalitis anti rNMDA.¹⁵

Bravo y cols,¹⁴ en un serie de 6 pacientes pediátricos mexicanos reportan remisión completa de las crisis epilépticas, en este estudio hubo remisión 22/23 95%, 1/23 con epilepsia refractaria, hallazgos similares reportados por Nosadini y cols.³³

CONCLUSIONES

- Los hallazgos electroencefalográficos encontrados son consistentes con lo reportado en la literatura internacional.
- Los pacientes al inicio resentan crisis aguada que tiene a remitir después de la terapia inmunomoduladora, raramente presentan epilepsia posterior.
- La recuperación clínica y electrográfica es muy alta en los pacientes con intervenciones adecuadas y oportunas .
- Es importante realizar protocolos de seguimiento de estos pacientes para definir mejor las características de su evolución y recuperación, así como la reintegración a sus actividades cotidianas y escolares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Josep Dalmau, Christian Geis, and Francesc Graus. AUTOANTIBODIES TO SYNAPTIC RECEPTORS AND NEURONAL CELL SURFACE PROTEINS IN AUTOIMMUNE DISEASES OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM *Physiol Rev* 97: 839–887, 2017 Published March 15, 2017; doi:10.1152/physrev.00010.2016
2. Josep Dalmau, Amy J Gleichman, Ethan G Hughes, Jeffrey E Rossi, Xiaoyu Peng, Meizan Lai, Scott K Dessain, Myrna R Rosenfeld, Rita Balice-Gordon, David R Lynch. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2008 Dec;7(12):1091-8. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70224-2. Epub 2008 Oct 11.
3. Josep Dalmau, Eric Lancaster, Eugenia Martinez-Hernandez, Myrna R Rosenfeld, Rita Balice-Gordon. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis *Lancet Neurol* 2011; 10: 63–74.
4. Nicole R. Florance, MD, Rebecca L. Davis, BA, Christopher Lam, MD, Christina Szperka, MD, Lei Zhou, BS, Saba Ahmad, MD, Cynthia J. Campen, MD, Heather Moss, MD, PhD, Nadja Peter, MD, Amy J. Gleichman, BS, Carol A. Glaser, MD, David R. Lynch, MD, PhD, Myrna R. Rosenfeld, MD, PhD, and Josep Dalmau, MD, PhD Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor (NMDAR) Encephalitis in Children and Adolescents *Ann Neurol*. 2009 July ; 66(1): 11–18. doi:10.1002/ana.21756.
5. Nicole Florance-Ryan and Josep Dalmau. Update on anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children and adolescents. *Current opinion in pediatrics* 22(6):739-44.
6. J. González-Valcárcel, M.R. Rosenfeld, and J. Dalmau. Diagnóstico diferencial en la encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA. *Neurología*. 2010 September ; 25(7): 409–413.

7. Wright S, Hacoen Y, Jacobson L, Agrawal S, Gupta R, Philip S, *et al.* N-methyl-D-aspartate receptor antibody-mediated neurological disease: Results of a UK-based surveillance study in children. *Arch Dis Child* 2015;100:521-6. doi: 10.1136/archdischild-2014-306795.
8. Shruthi TK, Shuba S, Rajakumar PS, Chitrabalam S. Anti-NMDA Receptor Encephalitis in an Adolescent. *Indian Pediatr.* 2014 May;51(5):405-6.
9. M. Cristina González-Toro, Rocío Jadraque-Rodríguez, Ángela Sempere-Pérez, Pedro Martínez-Pastor, Jenaro Jover-Cerdá, Francisco Gómez-Gosálvez. Encefalitis antirreceptor de NMDA: dos casos pediátricos. *Rev Neurol* 2013; 57 (11): 504-508.
10. Thaís Armangue, MD, Maarten J. Titulaer, MD, PhD, Ignacio Málaga, MD, PhD, Luis Bataller, MD, PhD, Iñigo Gabilondo, MD, Francesc Graus, MD, PhD, and Josep Dalmau, MD, PhD, on behalf of the Spanish Anti-N-methyl-D-Aspartate Receptor (NMDAR) Encephalitis Work Group. Pediatric Anti-N-methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis—Clinical Analysis and Novel Findings in a Series of 20 Patients. *J Pediatr*, 2013 Apr;162(4):850-856.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.10.011. Epub 2012 Nov 16.
11. Maarten J. Titulaer, MD, Lindsey McCracken, BS, Iñigo Gabilondo, MD, Thaís Armangué, MD, Carol Glaser, MD, Takahiro Iizuka, MD, Lawrence S. Honig, MD, Susanne M. Benseler, MD, Izumi Kawachi, MD, Eugenia Martinez-Hernandez, MD, Esther Aguilar, BS, Núria Gresa-Arribas, PhD, Nicole Ryan-Florange, MD, Abigueli Torrents, BS, Albert Saiz, MD, Myrna R. Rosenfeld, MD, Rita Balice-Gordon, PhD, Francesc Graus, MD, and Josep Dalmau, MD. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptor encephalitis: a cohort study. *Lancet Neurol.* 2013 February ; 12(2): 157–165. doi:10.1016/S1474-4422(12)70310-1.

12. Allen D. DeSena MD, MPH, Benjamin M. Greenberg MD, MHS, Donna Graves MD. Three Phenotypes of Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antibody Encephalitis in Children: Prevalence of Symptoms and Prognosis. *Pediatric Neurology* 51 (2014) 542-549.
13. Suleiman J, Dale RC. The recognition and treatment of autoimmune epilepsy in children. *Dev Med Child Neurol*. 2015 May;57(5):431-40. doi: 10.1111/dmcn.12647. Epub 2014 Dec 8.
14. Antonio Bravo-Oro, Carlos Abud-Mendoza, Arturo Quezada-Corona, Josep Dalmau, and Verónica Campos-Guevara. Encefalitis por anticuerpos contra el receptor de NMDA: experiencia con seis pacientes pediátricos. Potencial eficacia del metotrexato. *Rev Neurol*. 2013 November 1; 57(9): 405–410.
15. Phillip Ferdinand and Lauren Mitchell. Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *J Clin Cell Immunol* 2012, S10.
16. Dara V. Albert DO, Charles P. Pluto MD, PhD, Amanda Weber DO, Jorge Vidaurre MD, Fatima Barbar-Smiley MD, MPH, Rabbeh Abdul Aziz MD, Kyla Driest MD, Sharon Bout-Tabaku MD, MSCE, Lynne Ruess MD, Jerome A. Rusin MD, Bethanie Morgan-Followell MD. Utility of Neurodiagnostic Studies in the Diagnosis of Autoimmune Encephalitis in Children. *Pediatric Neurology* 55 (2016) 37-45.
17. Cyril Gitiaux, Hina Simonnet, Monika Eisermann, Dorothee Leunen, Olivier Dulac, Rima Nabbout, Mathilde Chevignard, Jérôme Honorat, Svetlana Gataullina, Lucile Musset, Emmanuel Scalais, Agnès Gauthier, Marie Hully, Nathalie Boddaert, Mathieu Kuchenbuch, Isabelle Desguerre, Anna Kaminska. Early electro-clinical features may contribute to diagnosis of the anti-NMDA receptor encephalitis in children. *Clinical Neurophysiology* 124 (2013) 2354–2361.

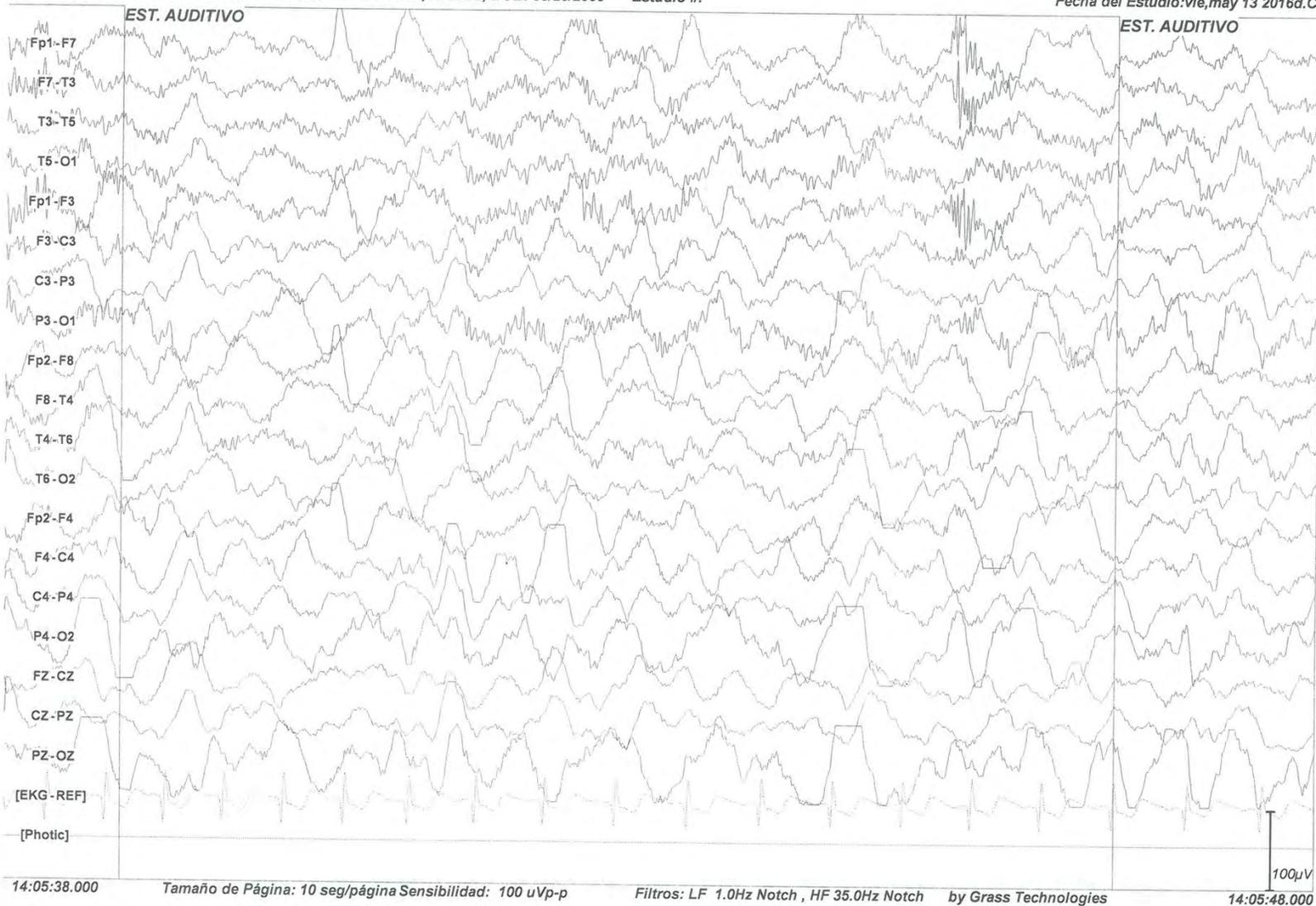
18. Margherita Nosadini, MD, Clementina Boniver, MD, PhD, Luigi Zuliani, MD, Luca de Palma, MD, Elisa Cainelli, PhD, Pier Antonio Battistella, MD, PhD, Irene Toldo, MD, PhD, Agnese Suppiej, MD, PhD, and Stefano Sartori, MD, PhD. Longitudinal Electroencephalographic (EEG) Findings in Pediatric Anti-N-Methyl- D-Aspartate (Anti-NMDA) Receptor Encephalitis: The Padua Experience. *Journal of Child Neurology* 2015, Vol. 30(2) 238-245.
19. Thaís Armangue, MD, Mar Petit-Pedrol, BS, and Josep Dalmau, MD, PhD. Autoimmune Encephalitis in Children. *J Child Neurol.* 2012 November ; 27(11): 1460–1469. doi:10.1177/0883073812448838.
20. Ricardo Erazo, Jaime González, Consuelo Quintanilla, Claudia Devaud, Consuelo Gayoso, Ximena Toledo, Erna Rauch, Claudia Riffo, Carolina Alvarez, Marne Salazar, Daniela Salvo, Josep Dalmau, Orietta Carmona. Encefalitis subaguda por anticuerpos anti receptor de N-metil-D-aspartato. Serie de 13 casos pediátricos. *Rev Chil Pediatr.* 2016;87(6):487-493.
21. Hyunjin Kim, Hanuk Ryu, Joong Koo Kang Anti-NMDA Receptor Antibody Encephalitis Presenting with Unilateral Non-convulsive Status Epilepticus in a Male Patient. *J Epilepsy Res.* 2015 Jun 30;5(1):17-9. doi: 10.14581/jer.15004. eCollection 2015 Jun.
22. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology.* 2012 Sep 11;79(11):1094-100. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182698cd8. Epub 2012 Aug 29.
23. Yael Hacohen, Sukhvir Wright, Patrick Waters, Shakti Agrawal, Lucinda Carr, Helen Cross, Carlos De Sousa, Catherine DeVile, Penny Fallon, Rajat Gupta, Tammy Hedderly, Elaine Hughes, Tim Kerr, Karine Lascelles, Jean-Pierre Lin, Sunny Philip, Keith Pohl, Prab Prabahkar, Martin Smith, Ruth Williams, Antonia Clarke, Cheryl Hemingway, Evangeline Wassmer, Angela Vincent, Ming J Lim. Paediatric autoimmune encephalopathies: clinical features, laboratory investigations and outcomes in patients with or without antibodies to known

- central nervous system autoantigens. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:748–755.
doi:10.1136/jnnp-2012-303807.
24. Frank Leypoldt, Klaus-Peter Wandinger, Christian G Bien, and Josep Dalmau. Autoimmune Encephalitis. *Eur Neurol Rev.* 2013 ; 8(1): 31–37. doi:10.17925/ENR.2013.08.01.31.
25. Alana Salvucci DO, Irista M. Devine MD, David Hammond MD, Raj D. Sheth Pediatric Anti-NMDA (N-methyl D-Aspartate) Receptor Encephalitis MD. *Pediatric Neurology* 50 (2014) 507-510.
26. Xiaoqin Huang, Chunqiu Fan, Jian Wu, Jing Ye, Shuqin Zhan, Haiqing Song, Aihua Liu, Yingying Su, Jianping Jia. *Original Article: Clinical analysis on anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis cases: Chinese experience.* *Int J Clin Exp Med* 2015;8(10):18927-18935.
27. Montenegro MA, Lizcano A, Cendes F, Guerreiro MM. Extreme Delta Brushes in Pediatric Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. *Journal of Neurology and Neuroscience* ISSN 2171-6625.
28. Ajay Goenka, Vivek Jain. Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Indian J Pediatr* (September 2016) 83(9):1032 DOI 10.1007/s12098-016-2147-6.
29. Mirac Yildirim, Bahadir Konuskan, Dilek Yalnizoglu, Haluk Topaloglu, Ilknur Erol, Banu Anlar. Electroencephalographic findings in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children: A series of 12 patients. *Epilepsy & Behavior* 78 (2018) 118–123.
30. Daniela Di Capua, Sara García-Ptacek, Maria Eugenia García-García, Belen Abarrategui, Jesús Porta-Etessam, Irene García-Morales. Extreme delta brush in a patient with anti-NMDAR encephalitis. *Epileptic Disord* 2013; 15 (4): 461-4.
31. Dilşad Türkdöğ an, MD, A. Cahid Orençul, MD, Sennur Zaimoğ lu, MD, and Gazanfer Ekinci, MD. Anti-N-Methyl-D-Aspartate (Anti-NMDA) Receptor Encephalitis: Rapid and Sustained

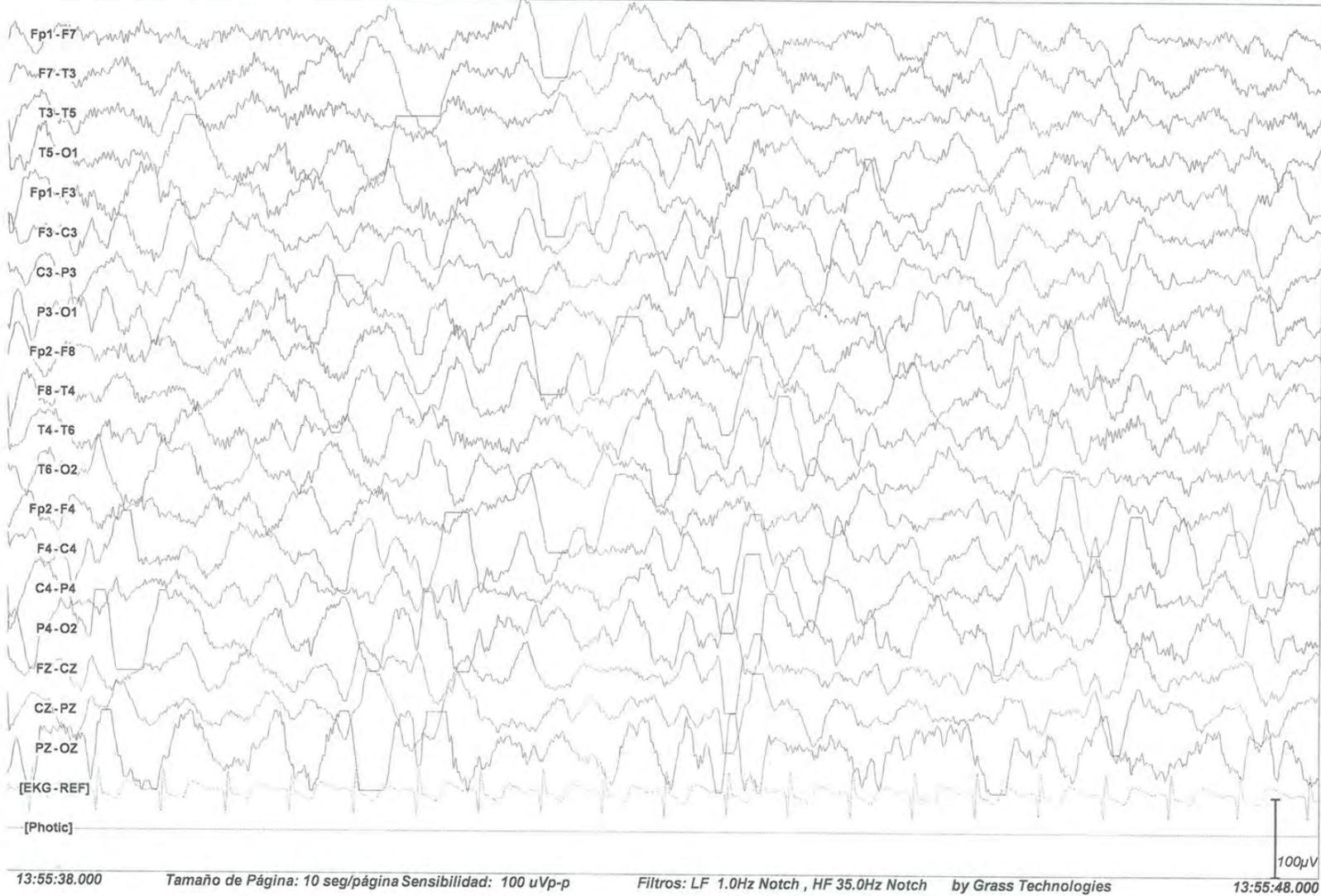
- Clinical Improvement With Steroid Therapy Starting in the Late Phase. *Journal of Child Neurology* 2014, Vol. 29(5) 684-687.
32. John C. Probasco, David R. Benavides, Anthony Ciarallo, Beatriz Wills Sanin, Angela Wabulya, Gregory K. Bergey, Peter W. Kaplan. Case Report: Electroencephalographic and fluorodeoxyglucose-positron emission tomography correlates in anti-N-methyl-D-aspartate receptor autoimmune encephalitis. *Epilepsy & Behavior Case Reports* 2 (2014) 174–178.
33. Nosadini M, Boniver C, Zuliani L, de Palma L, Cainelli E, Battistella PA, Toldo I, Suppiej A, Sartori S. Longitudinal electroencephalographic (EEG) findings in pediatric anti-N-methyl-D-aspartate (anti-NMDA) receptor encephalitis: the Padua experience. *J Child Neurol.* 2015 Feb;30(2):238-45. doi: 10.1177/0883073813515947. Epub 2014 Jan 5.
34. Stephen VanHaerents, Alexandra Stillman, Violiza Inoa, David Eric Searls, Susan T. Herman. Case Report: Early and persistent ‘extreme delta brush’ in a patient with anti-NMDA receptor encephalitis. *Epilepsy & Behavior Case Reports* 2 (2014) 67–70.
35. Eun-Hee Kim, MD, PhD, Yeo Jin Kim, MD, Tae-Sung Ko, MD, PhD, Mi-Sun Yum, MD, PhD, Jun Hwa Lee, MD, PhD. A young child of anti-NMDA receptor encephalitis presenting with epilepsy partialis continua: the first pediatric case in Korea. *Korean J Pediatr* 2016;59(Suppl 1):S133-138.
36. Madhu Nagappa, Parayil Sankaran Bindu, Anita Mahadevan, Sanjib Sinha, Pavagada S. Mathuranath, Arun B. Taly. Clinical Features, Therapeutic Response, and Follow-Up in Pediatric Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: Experience from a Tertiary Care University Hospital in India. *Neuropediatrics* 2016;47:24–32.
37. Sukhvir Wright, Angela Vincent. Progress in autoimmune epileptic encephalitis. *Curr Opin Neurol* 2016, 29:151 – 157.

38. Aline Herlopian, MD, Eric S Rosenthal, MD, Catherine J Chu, MD, Andrew J Cole, MD, FRCP, Aaron F Struck, MD. Case Report: Extreme delta brush evolving into status epilepticus in a patient with anti-NMDA encephalitis. *Epilepsy & Behavior Case Reports* 7 (2017) 69–71.
39. James Castellano, MD, PhD, Robert Glover, MD, and Julie Robinson, MD. Extreme Delta Brush in NMDA Receptor Encephalitis. *The Neurohospitalist* 2017, Vol. 7(3) NP3-NP4.
40. Murat Sutcu, MD, Hacer Akturk, MD, Ayper Somer, MD, Burak Tatli, MD, Selda Hancerli Torun, MD, Edibe Pembegul Yildiz, MD, Guntulu Sık, MD, Agop Citak, MD, Ali Agacfidan, MD, and Nuran Salman, MD. Role of Autoantibodies to N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) Receptor in Relapsing Herpes Simplex Encephalitis: A Retrospective, One-Center Experience. *Journal of Child Neurology* 2016, Vol. 31(3) 345-350.

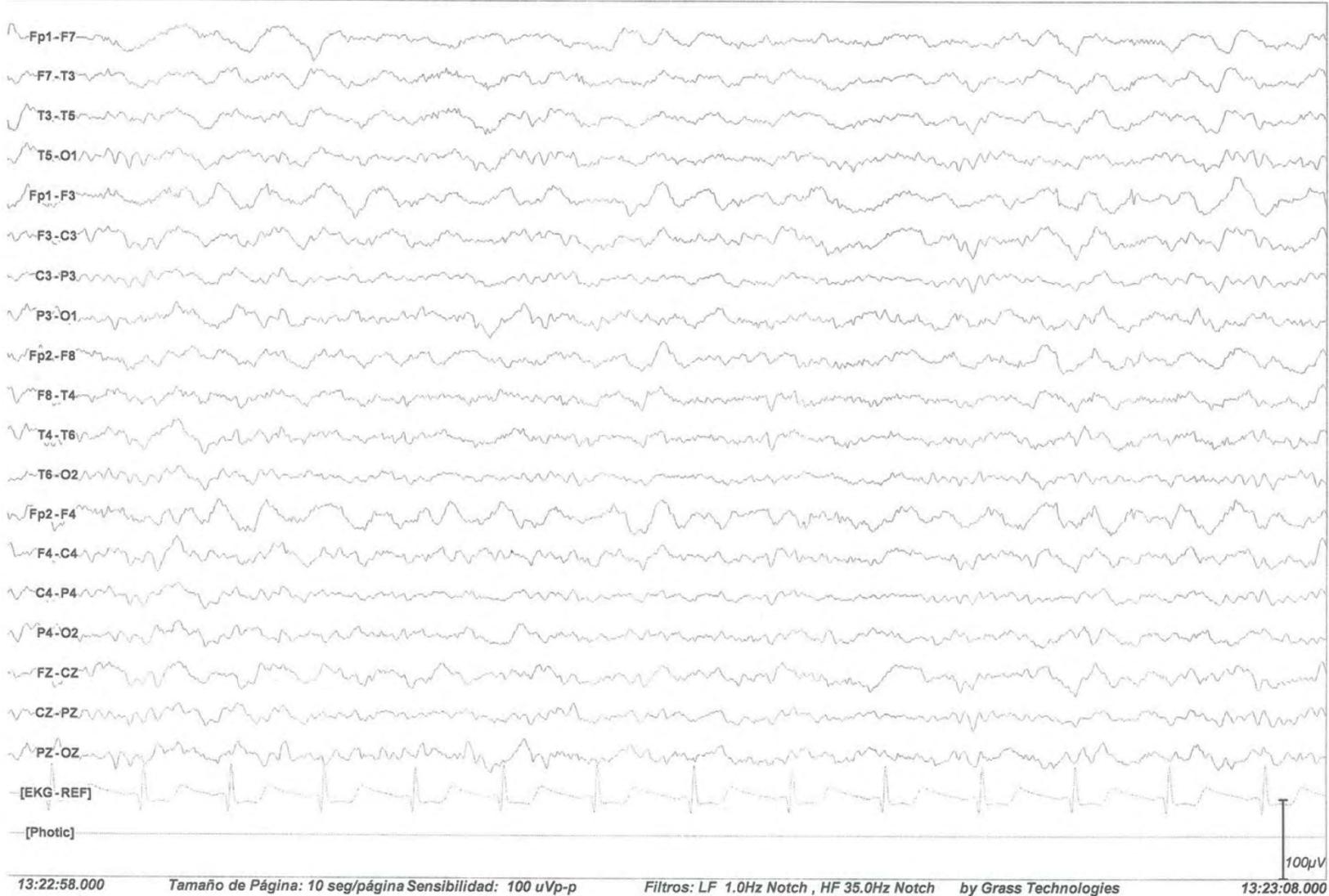
ANEXOS



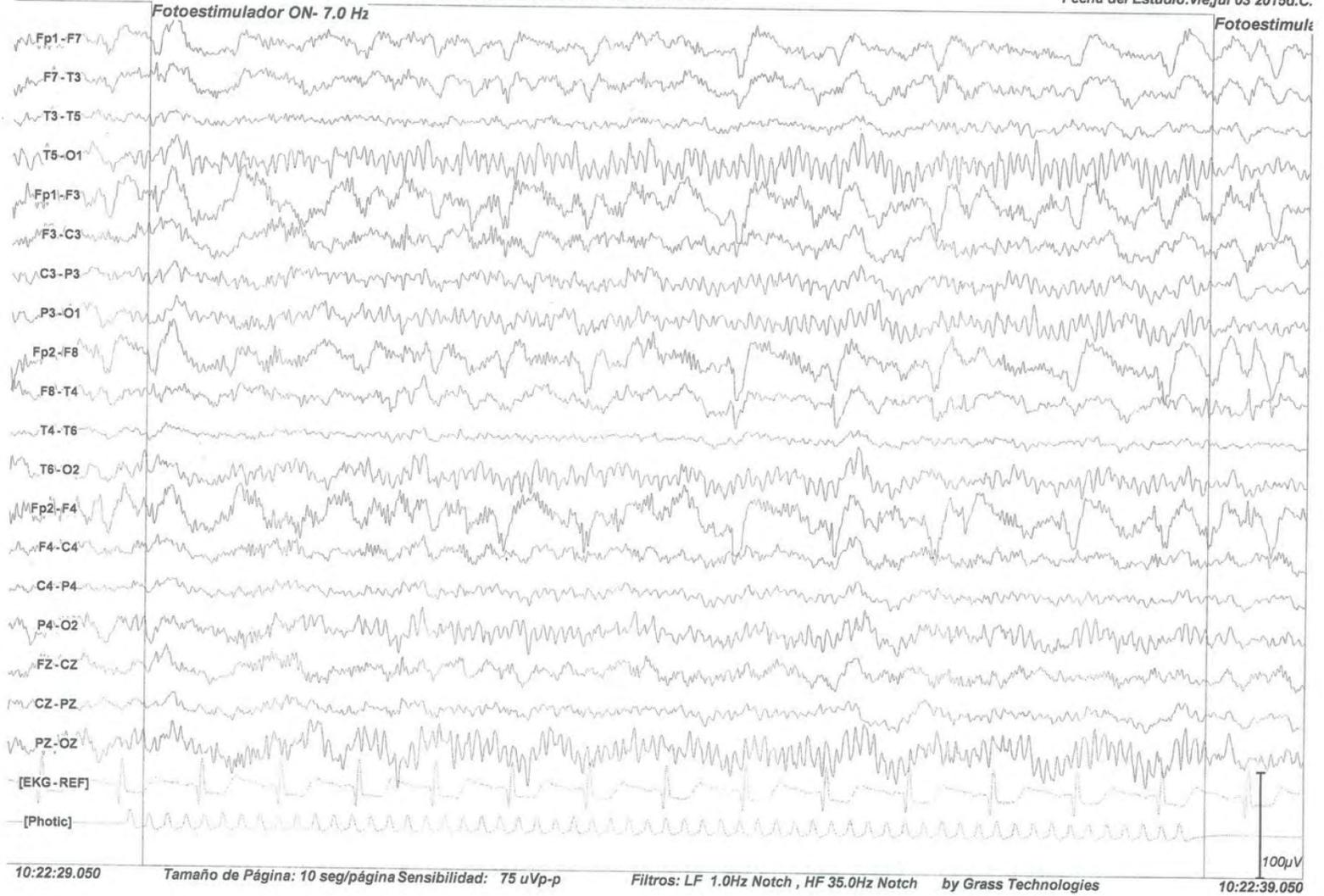
ANEXO 1: Masculino de 6 años, estímulo auditivo en sueño, husos asincrónicos y asimétricos. Etapa Florida.



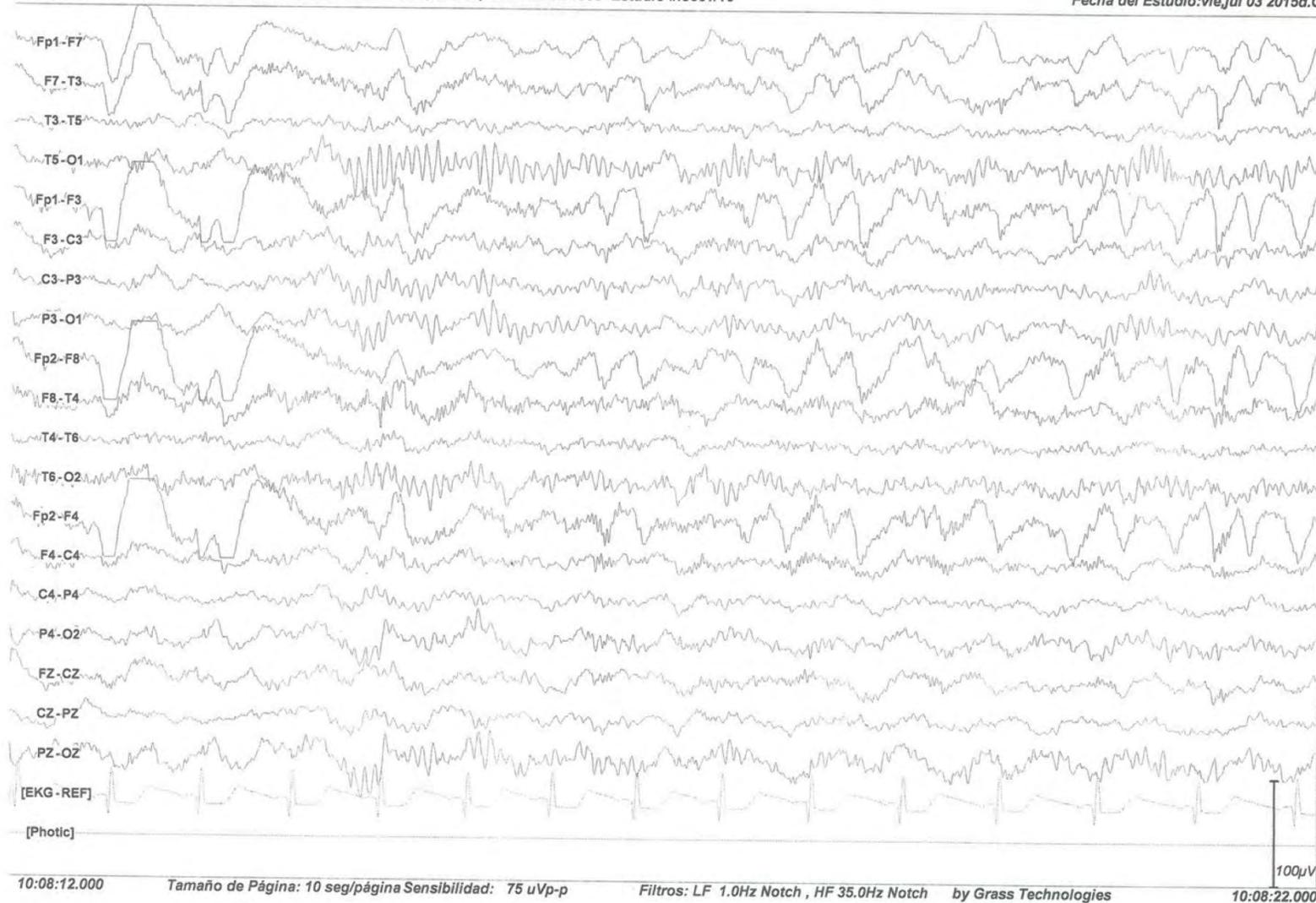
ANEXO 2: Masculino de 6 años, Vigilia ojos cerrados. Etapa Florida.



ANEXO 3: Masculino de 16 años, Somnolencia. Etapa Prodrómica.



ANEXO 4: Masculino de 17 años, Vigilia ojos cerrados. Estimulo Fótico 7Hz. Etapa Recuperación.



ANEXO 5: Masculino de 17 años, Vigilia ojos cerrados. Etapa de Recuperación.