



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

“Agentes infecciosos detectados en población pediátrica con encefalitis por anticuerpos N-Metil D-aspartato en un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México de enero del 2014 a mayo 2022”.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

Dra. Ana Karina Duarte Carranza

TUTOR DE TESIS

Dra. Patricia Herrera Mora

Médico adscrito al servicio de neurología pediátrica INP



CDMX, Marzo 2023



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.

“Agentes infecciosos detectados en población pediátrica con encefalitis por anticuerpos N-Metil D-aspartato en un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México de enero del 2014 a mayo 2022”.

Dr. Luis Xochihua Días

Director de la dirección de enseñanza

Dra. Rosa Valentina Vega Rangel

Encarga del departamento de pre y posgrado

Dra. Matilde Ruiz García

Profesora titular del curso

Dra. Patricia Herrera Mora

Titular de tesis

INDICE

MARCO TEÓRICO.....	5
Introducción	5
Epidemiología:.....	5
Etiología:.....	5
Fisiopatología:	6
Cuadro clínico.....	7
Estudios complementarios:.....	8
1)Electroencefalograma (EEG):	8
2)Resonancia magnética (RM):	9
3)Líquido cefalorraquídeo (LCR):.....	10
Diagnóstico:.....	11
Tratamiento:.....	13
Pronóstico:	15
Diagnósticos diferenciales:.....	17
Metodología	17
Pregunta de investigación:.....	17
Justificación:	17
Planteamiento del problema:	17
Objetivo general:.....	18
Objetivos específicos:.....	18
Tipo de estudio:.....	18
Criterios de Inclusión:.....	18
Criterios de Exclusión:	18
Tamaño de muestra:	19
Análisis estadístico:	19
Aspectos éticos.....	19
Variables:.....	19
Resultados:.....	29
Manifestaciones clínicas:	30
Estudios de gabinete:	32
1)Agentes infecciosos detectados en LCR.....	33

2.Neuroimagen.....	34
3.Electroencefalograma	34
Etiología no infecciosa:.....	35
Enfermedades asociadas:.....	35
Tratamiento.....	35
Tratamiento agudo.....	36
Tratamiento de segunda línea y mantenimiento:.....	36
Evolución y pronóstico:	38
Recaídas:	39
Comparación de resultados:	40
Discusión:	40
Conclusiones:	43
Consideraciones éticas	43
Anexo 1:	44
Anexo 2.....	45
Cronograma de actividades.....	46
Referencias bibliográficas	47

MARCO TEÓRICO

Introducción

La encefalitis por anticuerpos contra el receptor N- Metil D- aspartato (NMDA), es la principal encefalitis autoinmune, se produce por la presencia de anticuerpos de tipo inmunoglobulina G contra la subunidad GluN1 del receptor neuronal NMDA, generando disfunción inflamatoria inicialmente reversible y potencialmente progresiva hacia destrucción neuronal permanente si no es tratada. (1).

El cuadro clínico se caracteriza por síntomas neuropsiquiátricos rápidamente progresivos, alteración del comportamiento, del sueño, crisis epilépticas de nuevo inicio, movimientos anormales y disfunción autonómica. (2)

Epidemiología:

Se presenta aproximadamente en 1.5 de cada millón de personas al año, es la principal encefalitis de tipo autoinmune (3) siendo incluso su incidencia mayor que cualquier encefalitis viral de manera individual. Se presenta el doble en niños y adolescentes que en adultos, se ha encontrado en pacientes desde 2 meses de edad hasta adultos mayores de 85 años, con una media de 21 años. El sexo femenino es afectado 4 veces más que el masculino sobre todo entre los 25 y 35 años (4) y corresponde al 1% de hospitalizaciones en terapia intensiva en adultos jóvenes (5).

Etiología:

La autoinmunidad neurológica puede ser desencadenada por procesos neoplásicos en un 38% (6), siendo el teratoma ovárico el más común, hasta en un 58% de las mujeres con encefalitis anti NMDA en edad fértil. En pacientes mayores de 45 años, el 23% tuvo relación con cáncer, incluidos: cáncer de mama, timoma, cáncer de pulmón, testicular etc, en población pediátrica menor de 18 años se ha encontrado sólo en 31% y en menores de 9 en el 9% (7). Los pacientes con encefalitis anti-NMDA de tipo paraneoplásica se reportan con mayor frecuencia cuando tienen origen asiático o de raza negra, sugiriendo un posible riesgo genético asociado con ésta entidad (8). Esta etiología, en hombres y niños es menos común (5). En la edad pediátrica, la causa más frecuente es la infecciosa o parainfecciosa en donde la exposición viral es la más común (9).

El virus más reportado es el del herpes simple, otros agentes son: mycoplasma pneumoniae, influenza, epstein-barr, citomegalovirus, virus herpes 2, 6 y 7, varicela zoster, adenovirus, enterovirus (10), SARS-COV2 (11), toxoplasma gondii y cryptococcus neoformans (12).

Se ha reportado que el virus herpes humano (VHH 6) integrado en el genoma del paciente, se reactiva en la encefalitis autoinmune, aún resulta desconocido si otros virus ya integrados al DNA humano pueden desencadenar inmunidad mediada por anticuerpos (7).

Más de tres cuartos de los pacientes con encefalitis anti NMDA se presentan con síntomas prodrómicos en los que se incluye fiebre, cefalea, náusea, diarrea y síntomas de vía aérea respiratoria superior, se sospecha que el proceso infeccioso sea el desencadenante de la respuesta autoinmune. El líquido cefalorraquídeo apoya dicha teoría, al obtenerlo de manera temprana en la enfermedad, a las pocas semanas del pródromo típicamente se observa pleocitosis de predominio linfocítica, mientras que de manera tardía a las 4 o más semanas del inicio de los síntomas es menos común asociarlo a pleocitosis (11).

Fisiopatología:

El receptor N-Metil D-Aspartato, es un canal catiónico dependiente de ligando, postsináptico de glutamato, altamente permeable al calcio, está formado por cuatro subunidades, que pueden presentar la siguiente combinación: dos GluN1 y dos GluN2, dos GluN1 y dos GluN3 o dos GluN1, un GluN2 y un GluN3. La subunidad GluN1 siempre está presente. Estas subunidades presentan diferentes estructuras, 8 GluN1, cuatro GluN2 y dos GluN3, por lo cual pueden existir múltiples combinaciones con diferentes propiedades fisiológicas y farmacológicas. Para la apertura del canal se requieren dos agonistas como glutamato y glicina. Al interactuar el magnesio con los canales AMPA adyacentes, bloquea el canal de NMDA (9).

Los receptores NMDA son cruciales como moduladores, tienen un papel fundamental en la plasticidad neuronal sináptica, en los procesos de aprendizaje y memoria (13). Se cree, que su función depende de la localización anatómica en la que se encuentran en estructuras sinápticas dan neuroprotección y en estructuras fuera de la sinapsis son neurotóxicos generando muerte celular (9).

La clasificación moderna divide a la encefalitis autoinmune según el receptor o proteína afectada intracelulares o de superficie celular.

La encefalitis de etiología paraneoplásica es mediada por células T, algunos tumores contienen tejido neural o las células cancerígenas producen las proteínas diana para los anticuerpos intracelulares, como resultado de mimetismo molecular, lo que sugiere que la expresión ectópica de este tejido es el inicio de la respuesta inmunológica (5). Los anticuerpos por sí mismos no son patogénicos y dirigen su actividad hacia los componentes intracelulares. (4)

Los anticuerpos contra antígenos sinápticos o de superficie celular como los receptores anti NMDA, anti GAD o anti VGKC, inician la respuesta cuando un agente infeccioso, por ejemplo el virus de herpes simple (5).

Las células B de memoria llegan al cerebro en donde son estimuladas por los antígenos, de cualquiera de los mecanismos ya mencionados, generando maduración por afinidad a antígenos, expansión clonal y diferenciación a células plasmáticas productoras de anticuerpos, con producción continua intratecal de anticuerpos anti NMDA (4) (5), que finalmente se unen a los receptores NMDA generando su internalización de la superficie neuronal (13) y entrecruzamiento de los mismos o “cross-linking” predominantemente en hipotálamo, lo que trae consigo la sintomatología (3).

Cuadro clínico

El cuadro clínico se caracteriza por una fase prodrómica hasta en un 70% de los pacientes con síntomas como fiebre, cefalea, náusea, vómito, diarrea y síntomas similares al resfriado, que se da usualmente dos semanas previas al inicio de las manifestaciones neurológicas.

Posteriormente se presentan de manera temprana síntomas neuropsiquiátricos con cambios en el comportamiento, agitación, psicosis, alucinaciones, ilusiones y paranoia acompañado de déficits en memoria y alteraciones en el lenguaje.

En la siguiente fase hay progresión con presencia en aproximadamente 70% de los pacientes de crisis epilépticas focales o generalizadas e incluso estado epiléptico, además movimientos anormales siendo los más comunes las discinesias orofaciales, coreoatetosis y distonía, algunos pacientes llegando a la catatonía y mutismo. Seguido finalmente de inestabilidad autonómica con taquicardia, hipertermia, hipertensión, incontinencia urinaria, alteración del estado de alerta e hipoventilación central y cardíaca. (2)(14)

De manera crónica, meses e incluso años después del inicio de síntomas se puede encontrar disfunción ejecutiva, impulsividad, desinhibición y anomalías del sueño. (15)

Dichos síntomas de manera general se pueden dividir en 8 grupos: Síntomas psiquiátricos y del comportamiento, crisis epilépticas, trastornos del movimiento, disfunción de la memoria, trastornos del habla, alteración del estado de alerta, disfunción autonómica e hipoventilación central. (16)

La evolución tórpida de una encefalitis herpética y la presencia de coreoatetosis nos hace sospechar el inicio de encefalitis anti NMDA en pediatría. En adultos la persistencia de las anomalías psiquiátricas, cognitivas y de memoria. (6). Las crisis epilépticas se presentan en mayor número en los pacientes con antecedente de encefalitis por herpes y que desarrollan encefalitis por NMDA 70% en comparación a la población de encefalitis anti NMDA sin herpes 30% (17).

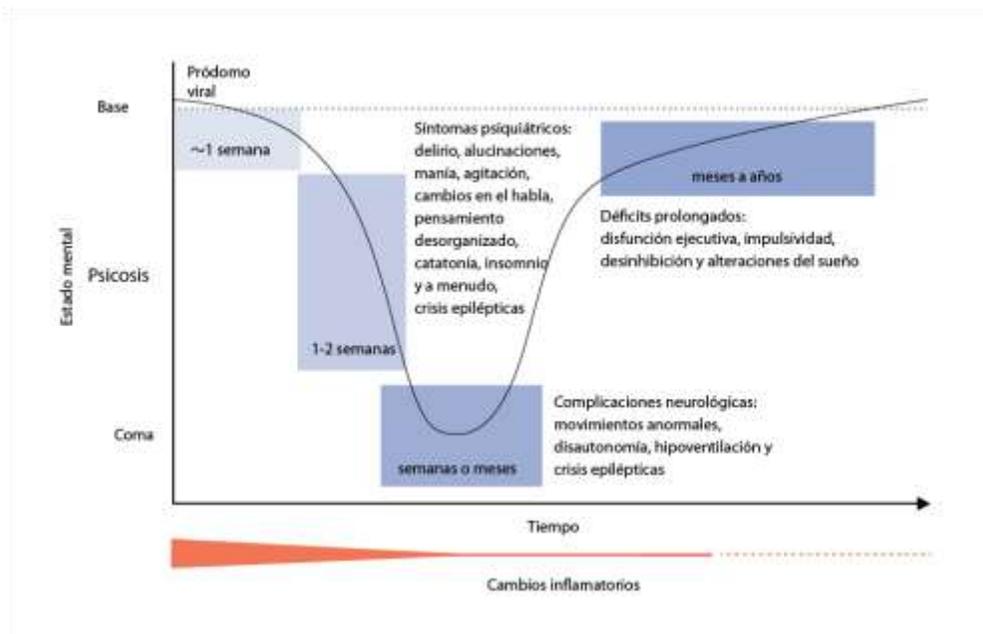


Figura 1: Estadios de la enfermedad de encefalitis anti receptor NMDA traducida al español (15).

Estudios complementarios:

1) Electroencefalograma (EEG):

El EEG puede presentar un patrón característico denominado "extreme delta brush" o complejo beta-delta, en donde se observan actividad delta continua de 1-3 Hz, con brotes de actividad rápida super impuesta en rango beta en cada onda delta, o bien lentificación

difusa del ritmo de base, grafoelementos paroxísticos en caso de epilepsias o estado epiléptico (18).

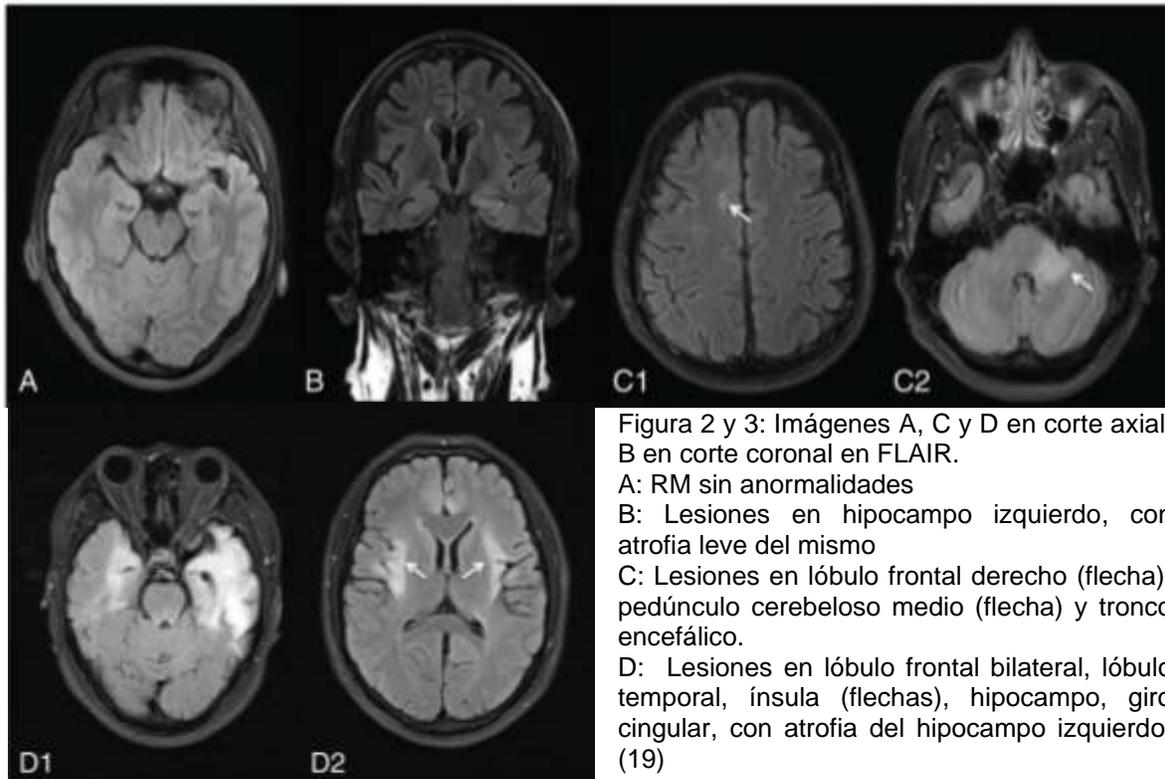
En 2019, Freund y Ritzl realizaron una revisión sistematizada en la que encontraron que de un 7 a 14% pacientes presentan un electroencefalograma normal, usualmente descritos al inicio de la enfermedad o bien al momento de la recuperación, se encontró lentificación generalizada en 35-71% de los pacientes de predominio en el pico grave de la enfermedad, en el periodo de síntomas psiquiátricos o durante el periodo agudo de hospitalización. Entrecimiento focalizado 13-67% en la mayoría de los trabajos revisados. Finalmente, el patrón de “extreme delta brush” fue observado en 10 estudios, presentándose predominantemente durante el momento más grave de la enfermedad, con una incidencia de 5 hasta 33% en algunos reportes. En cuanto a actividad paroxística epiléptica presente aun sin tener crisis clínicas se mostró de un 16 a 63% de pacientes.

2) Resonancia magnética (RM):

La resonancia magnética cerebral es anormal en 35% de los pacientes (19) hasta 11 a 83%, siendo las más comunes la presencia de hiperintensidad en T2/FLAIR en corteza cerebral y cerebelosa, hipocampo y/o ínsula y en regiones fronto basales. Adicionalmente se ha encontrado atrofia cortical, considerada como la única manifestación radiológica irreversible (20).

Chunyan Lei y colaboradores en su estudio del 2022, encontraron que la mayor cantidad de anomalías fue en la corteza, 25/37 pacientes, el resultado de neuroimagen normal o anormal no tuvieron una diferencia significativa en el resultado de Rankin Modificado ni mortalidad a los 3 y 12 meses, sin embargo, la puntuación en el Mini Mental State Examination fue menor en los pacientes con anomalías en resonancia en ambos cortes de tiempo, así mismo se relacionó con electroencefalograma anormal e historia de fiebre.

Zhang y colaboradores en 2018 encontraron predominantemente 4 patrones en neuroimagen: tipo 1 resonancia normal, tipo 2 lesiones únicamente en hipocampo, tipo 3 lesiones en lóbulo frontal, tipo 4 lesiones en hipocampo y en alguna otra área incluida el lóbulo frontal, temporal, parietal, núcleos basales, ínsula, giro cingular, cuerpo calloso o cápsula interna, las anomalías se encontraron más en el sexo femenino, sin tener una diferencia entre las imágenes pediátricas y de adultos



3) Líquido cefalorraquídeo (LCR):

El resultado del LCR puede presentar pleocitosis de predominio linfocítico leve a moderada menor a 100 linfocitos por mm³ hasta en un 60-80% de los pacientes, bandas oligoclonales en aproximadamente el 50% de los casos y proteinorraquia.

Entro de los estudios a solicitar en el LCR, se encuentran los paneles meníngeos o bien PCR en búsqueda de patógenos virales y bacterianos que puedan ayudar a descartar diagnósticos diferenciales, o bien que se presentan a la par como desencadenantes del proceso autoinmune de la encefalitis anti NMDA y como parte del diagnóstico definitivo es el encontrar anticuerpos anti receptores NMDA positivos, ya que el estudio en LCR tiene mayor sensibilidad que en suero, en los pacientes que se encontró anticuerpos anti NMDA

LCR, el 86.5 lo tuvo también en suero, mientras que de los pacientes que el 100% de los pacientes en los que se encontró inicialmente en suero lo tuvieron a la par en LCR. Esto se explica por la constante producción intratecal de anticuerpos anti receptor de N-Metil D-Aspartato en la encefalitis con su nombre. Niveles altos de anticuerpos en LCR al momento del diagnóstico se ha relacionado con peor pronóstico. (21)

Diagnóstico:

Las guías de encefalitis autoinmune muestran criterios de posible, probable y diagnóstico definitivo de encefalitis anti receptor de NMDA (ver tabla 1 y 2), con la finalidad de que ante la sospecha se pueda dar tratamiento inmunológico de manera precoz aún sin tener los resultados de los anticuerpos para el diagnóstico definitivo.

En la cohorte reportada por Dalmau y Gaus en 2020, encontraron que 70% de los pacientes con sospecha de encefalitis autoinmune idiopática cumplieron con criterios de “probable encefalitis anti NMDA”, mientras que en los pacientes con encefalitis anti NMDA post encefalitis por Virus Herpes Simple lo cumplieron 50%. Un tercio de los pacientes diagnóstico final de encefalitis anti NMDA, no reunieron los criterios para probable, al tener menos síntomas, la mayoría tuvo una enfermedad más leve respecto a los que reunieron los criterios de manera inicial.

Tabla 1

<p>Criterios diagnósticos de <u>posible</u> encefalitis anti receptor NMDA (22)</p> <p>El diagnóstico posible requiere los 3 siguientes criterios</p>
<p>1. Perfil subagudo < 3 meses de evolución:</p> <p>Déficit en la memoria de trabajo, alteración del estado mental o síntomas psiquiátricos.</p>
<p>2. Al menos uno de los siguientes:</p> <p>a) Nuevos hallazgos focales del SNC</p> <p>b) Crisis epilépticas no explicadas por epilepsia ya diagnosticada.</p> <p>c) Pleocitosis del LCR > 4 cel/μL.</p> <p>d) Resonancia magnética de cerebro sugerente de encefalitis (hiperintensidad en T2 o flair de lóbulo temporal medial, compromiso multifocal de sustancia gris, blanca o ambas compatible con desmielinización o inflamación).</p>
<p>3.Exclusión de otras causas</p>

Tabla 2

Criterios diagnósticos de encefalitis anti receptor NMDA (22)
El diagnóstico <u>probable</u> requiere los 3 siguientes criterios.
1. Perfil subagudo, <3 meses con al menos 4 de los siguientes 6 grupos de síntomas mayores.
-Comportamiento anormal (psiquiátrico) o disfunción cognitiva. -Alteración en el lenguaje (taquilalia o habla rápida, reducción de comunicación verbal, mutismo) -Crisis epilépticas. - Movimientos anormales, discinesias o rigidez/ posturas anormales. -Disminución del nivel de conciencia o alerta. -disfunción autonómica o hipoventilación central.
2. Al menos uno de los siguientes resultados de laboratorio:
-Electroencefalograma anormal (actividad lenta o desorganizada focal o difusa, actividad epiléptica o complejos beta-delta “extreme delta brush”). -Líquido cerebro raquídeo con pleocitosis o bandas oligoclonales.
3. Exclusión razonable de otros padecimientos
-El diagnóstico puede ser realizado en la presencia de tres de los grupos de síntomas mencionados acompañado de teratoma sistémico.
Diagnóstico <u>definitivo</u> de encefalitis anti receptor de NMDA
-El diagnóstico puede ser realizado en la presencia de uno o más de los seis grupos de síntomas y anticuerpos IgG anti-GluN1 , posterior a la exclusión razonable de otros padecimientos.

Tratamiento:

En el año 2021 Nosadini y colaboradores, creó el “Consenso Internacional de Recomendaciones de Tratamiento para Encefalitis Pediátrica Anti rNMDA” por un grupo de expertos en neurología y reumatología pediátrica en donde se hace hincapié en el diagnóstico e inicio de tratamiento temprano.

Como primera línea de inmunoterapia, se encuentran los corticoesteroides de preferencia vía intravenosa (metilprednisolona), si la vía es un problema, se puede usar a dosis altas de prednisona o dexametasona oral durante 3 a 5 días, además como primera línea también se considera el uso de gammaglobulina intravenosa y/o plasmaféresis con 5 a 7 recambios de volumen plasmático simples o dobles durante 7 a 10 días, siendo éste último en casos severos y previo al uso de gammaglobulina. Así mismo el manejo con esteroides suele continuarse la menos el primer mes y la inmunoglobulina humana se suelen administrar mensualmente por 3-6 meses dependiendo de la severidad del caso

En casos de haber iniciado manejo únicamente con esteroide, posterior a una semana de su inicio de presentar un cuadro clínico severo o no tener mejoría se recomienda el uso combinado con inmunoglobulina o plasmaféresis.

En pacientes sin mejoría en la segunda semana de iniciado el tratamiento o tras haber utilizado dos o más medicamentos de primera línea, se recomienda el uso de un fármaco de segunda línea como rituximab y en caso de que éste se encuentre contraindicado en el paciente una opción puede ser ciclofosfamida, posterior a 1-3 meses de su uso si no hay mejoría se puede usar un segundo fármaco (si se usó rituximab agregar ciclofosfamida por ejemplo) y en casos con mayor refractariedad se puede considerar el uso de tocilizumab intravenoso.

El mantenimiento de inmunosupresión mayor a seis meses se recomienda con micofenolato de mofetilo o bien dosis repetidas de rituximab.

Tabla 3: Traducida de la fuente original con las dosis de fármacos recomendadas. (17)

Inmunoterapia	Forma de uso	Dosis/modo de administración
Metilprednisolona intravenosa	Inmunoterapia de primera línea	20-30 mg/kg/día (máx. 1 g/día) por 3-5 días

	Inmunoterapia de primera línea de uso prolongado	20-30 mg/kg/día (máx. 1 g/día) por 1-3 días mensualmente.
Prednisona oral	Inmunoterapia de primera línea: alternativa de esteroide intravenoso. Inmunoterapia de primera línea: dosis reducción posterior a corticoesteroide intravenoso. Inmunoterapia de primera línea de uso prolongado	2mg/kg/día (máx. 60 mg/día) por 1 semana, posteriormente realizar dosis reducción.
Dexametasona oral	Inmunoterapia de primera línea: alternativa de esteroide intravenoso. Inmunoterapia de primera línea: dosis reducción posterior a corticoesteroide intravenoso.	20 mg/m ² /día (dividido en 2-3 dosis, máximo 12 mg tres veces al día) por 3 días. 20 mg/m ² /día (dividido en 2-3 dosis, máximo 12 mg tres veces al día) por 3 días cada 3-4 semanas.
Terapia de plasmaféresis /recambio plasmático	Inmunoterapia de primera línea.	1 curso es típicamente de 5-7 recambios de volumen plasmáticos simples o dobles en 7 a 10 días.
Inmunoglobulina intravenosa	Inmunoterapia de primera línea. Inmunoterapia de primera línea de uso prolongado	2 g/kg en 2- 5 días 1-2 g/kg en 1-2 días mensualmente.

Rituximab	Inmunoterapia de segunda línea	de	Las siguientes dosis son aceptables: <ul style="list-style-type: none"> • 500-1000 mg (500 mg para <40 kg, 1000 mg para >40 kg) • 375-750 mg/m² (máx. 1 g), 2 veces con espacio de 2 semanas • 375 mg/m² (máx. 1 g) semanalmente por 4 semanas. 	
Ciclofosfamida intravenosa	Inmunoterapia de segunda línea	de	500-1000 mg/m ² (máx 1500 mg) en pulsos mensuales por al menos 6 meses.	
Micofenolato mofetilo oral.	de	Inmunosupresión de mantenimiento (>6 meses)	de	600 mg/m ² /dosis (máx 1 g/dosis) dos veces al día.
Tocilizumab intravenoso	Inmunoterapia de segunda línea escalada	de	en	12 mg/kg/dosis (<30kg), 8 mg/kg/dosis (≥30 kg) (máx. 800 mg) mensualmente por 6 meses o más (duración en la que se requiera la inmunosupresión).

En caso de tratarse de un caso con etiología paraneoplásica, se debe realizar la resección del tumor a la brevedad y dar el manejo con inmunoterapia (23).

Además, se deberá dar manejo sintomático y de soporte, dependiendo de las características clínicas individuales, por ejemplo, con antiepilépticos en caso de crisis epilépticas, para la agitación motriz ha resultado de utilidad el antipsicótico atípico, quetiapina (24)

Pronóstico:

Como parte de la evaluación en los pacientes con encefalitis anti receptor NMDA se utiliza la escala de Rankin Modificada, la cual sirve para realizar un seguimiento en el nivel funcional al momento del diagnóstico y conforme el paso del tiempo de manera sencilla, objetiva y en múltiples ocasiones.

Escala de Rankin modificada

Valor	Descripción clínica
0	Asintomático
1	Sin incapacidad significativa A pesar de los síntomas, el paciente puede realizar sus actividades habituales y su trabajo
2	Incapacidad leve. Incapaz de realizar todas las actividades previas, pero capaz de poder realizar las actividades básicas de la vida diaria.
3	Incapacidad moderada. Requiere cierta ayuda, pero es capaz de deambular de manera autónoma, no necesita ayuda para las actividades básicas de la vida diaria.
4	Incapacidad moderadamente severa Requiere asistencia para las actividades básicas de la vida diaria, incapacidad para deambular, pero no necesita cuidados de forma continua.
5	Incapacidad severa Postrado en cama, incontinente, requiere cuidados y atención de manera constante.
6	Muerte

Se ha asociado mejor pronóstico con inicio de tratamiento de manera temprana, el no requerir de terapia intensiva y la ausencia de etología neoplásica. Así mismo Balu y colaboradores encontraron 5 factores de peor pronóstico: admisión a terapia intensiva, ausencia de tratamiento en las primeras 4 semanas de iniciados los síntomas, falla en la mejoría en las primeras 4 semanas de iniciado el tratamiento, anormalidades en la resonancia magnética cerebral y finalmente más de 20 leucocitos/ μ l en líquido cefalorraquídeo (25).

Aproximadamente 50% de los pacientes con encefalitis anti receptor NMDA fallan al manejo con la primera línea de tratamiento y requieren una segunda línea (2), de manera usual el curso clínico típico se presenta con pocos cambios o incluso empeorar en las primeras semanas y de lenta mejoría en los siguientes meses, continuando hasta el segundo año del inicio de síntomas (17).

Las recaídas en estos pacientes se pueden encontrar hasta en 25-28% incluso años después del primer evento, y en los primeros dos años del 12-19%, siendo mayor el riesgo en pacientes con etiología no oncológica y aquellos que no recibieron inmunoterapia en el primer episodio (3), con una mortalidad registrada de 5.2% en España y Estados Unidos y 7% en Japón (18).

Diagnósticos diferenciales:

Los principales diagnósticos diferenciales son encefalopatías autoinmunes contra otros receptores de superficie neuronal como AMPA, GABA e intracelulares como GAD, desordenes psiquiátricos primarios, encefalitis viral, síndrome neuroléptico maligno, catatonía, encefalitis diseminada aguda, encefalitis mitocondrial, lesiones ocupativas intracraneales y exposición a drogas, toxinas o síndrome de abstinencia (4).

Metodología

Pregunta de investigación:

¿Cuáles son los principales agentes infecciosos involucrados en la encefalitis contra receptores NMDA en la población pediátrica mexicana?

¿La asociación con estos trae consigo cambios en la clínica, estudios de gabinete y tratamiento?

Justificación:

En la literatura internacional se menciona como causa más frecuente de encefalitis anti NMDA el cáncer, específicamente el teratoma de ovario, sin embargo; en pediatría esta asociación es poco frecuente y se sospecha que la asociación es principalmente infecciosa. Actualmente en México no existe ningún estudio que recabe datos relacionados por lo que se pretende recabar dicha información.

Planteamiento del problema:

La encefalitis anti NMDA tiene diferentes etiologías desencadenantes, la infecciosa la que predomina en edad pediátrica, sin embargo; se tiene poca información en México y no se ha encontrado una relación entre la presencia de los agentes infecciosos, la evolución y pronóstico de los pacientes.

Objetivo general:

Identificar cual es el agente infeccioso que se asocia más frecuentemente a encefalitis anti NMDA.

Objetivos específicos:

Analizar al grupo de pacientes con encefalitis anti NMDA y de estos caracterizar a los que tengan agente infeccioso, etiología desconocida o para neoplásica.

Describir si los agentes infecciosos modifican el cuadro clínico en relación con hospitalización prolongada, ingreso a terapia intensiva, uso de ventilación mecánica, alteración en la mecánica de la deglución, evolución a estado de coma y mayor puntaje de escala de Rankin modificada.

Identificar si todos los pacientes con aislamiento de agente infeccioso requirieron segunda línea de tratamiento.

Identificar si todos los pacientes con aislamiento de agente infeccioso requirieron más de un fármaco de segunda línea.

Tipo de estudio:

- Finalidad de estudio: descriptivo
- Secuencia temporal: longitudinal
- Control de la asignación de los factores de estudio: observacional
- Inicio del estudio basado en la cronología de los hechos: retrospectivo
- Obtención de información: retrolectivo

Criterios de Inclusión:

Expedientes de pacientes con encefalitis anti receptor NMDA entre 0 y 17 años con 11 meses entre enero del 2014 y mayo 2022 con anticuerpo anti NMDA en líquido cefalorraquídeo.

Criterios de Exclusión:

Pacientes con diagnóstico de encefalitis de origen no autoinmune.

Expedientes sin seguimiento de los pacientes con diagnóstico de encefalitis anti NMDA.

Expedientes sin variables necesarias para el estudio.

Tamaño de muestra:

Se realizó una búsqueda de expedientes con diagnóstico final o de egreso de encefalitis anti receptor NMDA entre enero 2014 y mayo 2022 en el INP, se encontraron 69 expedientes; se eliminó 1 expediente por no estar disponible de forma virtual y físicamente no tener todas las notas impresas, en 8 expedientes se observó resultado negativo en líquido cefalorraquídeo de anticuerpos anti NMDA o bien otro diagnóstico como anticuerpo anti GAD (1 caso), tumor de sistema nervioso central etc.

Finalmente se obtuvo una muestra de 60 pacientes que cumplieran con los criterios previamente establecidos.

Análisis estadístico:

- 1) Obtención de expedientes de archivo clínico + lista de hospitalización
- 2) Recolección de variables en Excel
- 3) Exportación al programa estadístico SPSS-21 para realizar análisis estadístico, en las variables cuantitativas se buscó media y desviación estándar, en las variables cualitativas se calcularán frecuencias y porcentajes. se comparó variables entre grupos con y sin aislamiento de agente infeccioso en busca de variables con significancia estadística, se traslapo la información relevante a tablas y gráficos.

Aspectos éticos

El estudio cuenta con la aprobación del comité de ética de investigación del Instituto Nacional de Pediatría con registro **GA/067/22**.

Ningún nombre, número de expediente o dato que pudiera hablar de alguna manera específica de un paciente son usados de manera pública.

Variables:

Variable	Definición	Tipo de variable	Medición
Nombre	Palabra que designa o identifica seres animados o inanimados//nombre propio.	Cualitativa nominal	-
Expediente	Conjunto de todos los papeles correspondientes a un asunto o negocio.	Cuantitativa discreta	Número

Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina.	Cuantitativa nominal	1)Femenino 2)Masculino
Fecha de nacimiento	Número de día en la que una persona nace.	Cualitativa nominal	Día/Mes/Año
Edad al ingreso	Número de años y meses desde el momento del nacimiento al ingreso por el padecimiento actual al INP	Cuantitativa discreta	Número
Días de estancia intrahospitalaria	Número de días que permaneció hospitalizado por el padecimiento en estudio dentro del INP	Cuantitativa discreta	Número
Anticuerpos anti NMDA en LCR	Anticuerpos producidos por el propio sistema inmune, que atacan a los receptores de N-Metil D-aspartato que se encuentran en la superficie de las neuronas.	Cualitativa nominal	1)Si 2)No
Herpes virus en LCR	Presencia de algún virus del grupo herpes en líquido cefalorraquídeo.	Cualitativa nominal	1)Si 2)No
Tipo de agente infeccioso aislado en LCR	Descripción de agente infeccioso específico en LCR	Cualitativa nominal	1) HVS1 2) VH6 3) VH7 4) VEB 5) CMV 6)Sin aislamiento 7)Rickettsia 8)Influenza 9)Otro
Carga viral de Virus Herpes 1er punción	Copias de replicación de Virus Herpes en LCR	Cuantitativa discreta	Número
Carga viral de virus herpes 2ª punción	Copias de replicación de Virus Herpes en LCR	Cuantitativa discreta	Número
LCR	Estado general de LCR	Cualitativa nominal	1)Normal 2)Anormal
LCR con proteinorraquia	Cantidad superior del rango esperado por edad: Rango normal en recién nacido de término 20-170	Cualitativa nominal	1)Si 2)No

	Rango moral en lactante de 0-4 meses: 35-189mg/dl Rango normal en >4 meses: 20 a 45 mg/dl.		
Pleocitosis	Cantidad de células mayor a lo esperado por edad: 0-5 cel/mm ³	Cualitativa nominal	1)Si 2)No
Predominio de linfocitos en LCR	Porcentaje mayor de éste grupo de células dentro de las presentes en LCR	Cualitativa nominal	1)Si 2) No
Bandas oligoclonales	Inmunoglobulinas que indican inflamación en el sistema nervioso central. Pueden ser encontradas en varias patologías como la esclerosis múltiple y es parte de los criterios diagnóstico de la encefalitis anti NMDA.	Cualitativa nominal	1)Si 2)No 3)No se realizó
Síntomas psiquiátricos	Manifestaciones clínicas afecciones que afectan el estado de ánimo, el pensamiento y el comportamiento.	Cualitativa nominal	1)Si 2)No
Alucinaciones	Percepción de una imagen, un objeto o un estímulo exterior inexistentes que son considerados como reales.	Cualitativa nominal	1)Si 2)No 3)No valorable
Agresión	Acción violenta que realiza una persona con la intención de causar un daño a otra.	Cualitativa nominal	1)Si 2)No
Agitación psicomotriz	Estado de hiperactividad motora con ausencia de intención.	Cualitativa nominal	1)Si 2)No
Estado de alerta al ingreso	Estado neurosensorial de reconocimiento propio y del entorno que rodea al individuo al ingreso a hospitalización	Cualitativa nominal	1) Somnolencia 2)Confusión 3) Estupor 4) Coma
Estado de alerta durante la hospitalización	Estado neurosensorial de reconocimiento propio y del entorno que rodea al individuo	Cualitativa nominal	1) Somnolencia 2)Confusión 3) Estupor 4) Coma

	la mayor parte del tiempo de hospitalización.		
Afasia/mutismo	Incapacidad o la dificultad de comunicarse mediante el habla, la escritura o la mímica.	Cualitativa nominal	1)Si 2)No
Labilidad emocional	Alteraciones en la manifestación de la afectividad desproporcionados. Cambio brusco en el estado de ánimo o el estado emocional.	Cualitativa nominal	1)Si 2)No 3)No valorable
Irritabilidad	Capacidad que posee un organismo vivo de reaccionar o responder de manera no lineal frente a un estímulo. Sentir ira o una excitación morbosa en un órgano o parte del cuerpo	Cualitativa nominal	1)Si 2)No
Fallas en memoria	Alteraciones para recordar eventos a corto, mediano o largo plazo.	Cualitativa nominal	1)Si 2)No
Trastornos del movimiento	Grupo de afecciones que se presentan con alteración en la capacidad de controlar y producir los movimientos corporales	Cualitativa nominal	1)Si 2)No
Discinecias orofaciales	Movimientos anormales e involuntarios sobre todo de la musculatura orofacial.	Cualitativa nominal	1)Si 2)No
Coreoatetosis	Movimientos incontrolados e involuntarios en varias zonas corporales, con carácter de atetosis con posturas retorcidas, proximales y frecuentemente alternantes y de corea (movimientos involuntarios, breves sin finalidad aparente. Especialmente de la cara y las extremidades	Cualitativa nominal	1)Si 2)No
Distonia focal	Contracciones musculares involuntarias, sostenidas o intermitentes, que causan	Cualitativa nominal	1)Si 2)No

	movimientos de torsión repetidos y/o posturas anómalas que se producen por la contracción muscular simultánea de músculos agonistas y antagonistas, de un grupo muscular que tienen una función en común		
Distonia generalizada	Contracciones musculares involuntarias, sostenidas o intermitentes, que causan movimientos de torsión repetidos y/o posturas anómalas que se producen por la contracción muscular simultánea de músculos agonistas y antagonistas, que afectan a la mayoría de las partes corporales.	Cualitativa nominal	1)Si 2)No
Trastornos del sueño	Cambios en los patrones o hábitos del sueño, incluye insomnio, parasomnia, despertares frecuentes etc.	Cualitativa nominal	1)Si 2)No
Crisis epilépticas durante la hospitalización	Descarga eléctrica cerebral anormal, que puede causar múltiples formas clínicas de presentación motoras o no motoras durante la hospitalización	Cualitativa nominal	1)sin crisis 2)crisis focales 3)crisis generalizadas 4)crisis de inicio focal con bilateralización a generalizada. 5)Detención del comportamiento
Crisis epilépticas al egreso	Descarga eléctrica cerebral anormal, que puede causar múltiples formas clínicas de presentación, ya sean motoras o no motoras al egreso de la hospitalización.	Cualitativa nominal	1)sin crisis 2)crisis focales 3)crisis generalizadas 4)crisis de inicio focal con bilateralización a generalizada. 5)Detención del comportamiento
Crisis epilépticas a los 6 meses del egreso	Descarga eléctrica cerebral anormal, que puede causar múltiples formas clínicas de presentación, ya sean motoras o no motoras a los 6 meses de	Cualitativa nominal	1)sin crisis 2)crisis focales 3)crisis generalizadas 4)crisis de inicio focal con bilateralización a generalizada. 5)Detención del comportamiento

	seguimiento posterior al alta hospitalaria.		
Crisis epilépticas a los 12 meses del egreso	Descarga eléctrica cerebral anormal, que puede causar múltiples formas clínicas de presentación, ya sean motoras o no motoras a los 12 meses de seguimiento posterior al alta hospitalaria	Cualitativa nominal	1) sin crisis 2) crisis focales 3) crisis generalizadas 4) crisis de inicio focal con bilateralización a generalizada. 5) Detención del comportamiento
Manejo antiepiléptico durante hospitalización	Tratamiento con fármacos antiepilépticos durante la hospitalización.	Cualitativa nominal	1) Monoterapia 2) Biterapia 3) Politerapia 3 FAEs 4) Politerapia >3 FAEs
Manejo antiepiléptico al egreso	Tratamiento con fármacos antiepilépticos con los que es dado de alta el paciente.	Cualitativa nominal	1) Monoterapia 2) Biterapia 3) Politerapia 3 FAEs 4) Politerapia >3 FAEs
Manejo antiepiléptico a los 6 meses del egreso	Tratamiento con fármacos antiepilépticos con los que continua a los 6 meses del alta hospitalaria.	Cualitativa nominal	1) Monoterapia 2) Biterapia 3) Politerapia 3 FAEs 4) Politerapia >3 FAEs
Manejo antiepiléptico a los 12 meses del egreso	Tratamiento con fármacos antiepilépticos con los que continua a los 12 meses del alta hospitalaria.	Cualitativa nominal	1) Monoterapia 2) Biterapia 3) Politerapia 3 FAEs 4) Politerapia >3 FAEs
Estado epiléptico	Actividad epiléptica continua en caso de crisis generalizadas mayor a 5 minutos, de ser focales mayor a 10 minutos.	Cualitativa nominal	1) Si 2) No
Escala de Rankin modificada al ingreso	Escala inicialmente realizada para evaluar el estado funcional posterior a un Ictus y que en la actualidad se utiliza como herramienta sencilla y replicable que da un valor para dar seguimiento al estado funcional de los pacientes en las encefalitis anti NMDA.	Cualitativa nominal	0) Asintomático 1) Muy leve 2) Leve 3) Moderada 4) Moderadamente grave 5) Grave 6) Muerte

	Realizada al ingreso hospitalario.		
Escala de Rankin modificada al egreso	Escala inicialmente realizada para evaluar el estado funcional posterior a un Ictus y que en la actualidad se utiliza como herramienta sencilla y replicable que da un valor para dar seguimiento al estado funcional de los pacientes en las encefalitis anti NMDA. Realizada al ingreso egreso hospitalario.	Cualitativa nominal	0) Asintomático 1) Muy leve 2)Leve 3) Moderada 4)Moderadamente grave 5) Grave 6)Muerte
Escala de Rankin modificada a los 6 meses	Escala inicialmente realizada para evaluar el estado funcional posterior a un Ictus y que en la actualidad se utiliza como herramienta sencilla y replicable que da un valor para dar seguimiento al estado funcional de los pacientes en las encefalitis anti NMDA. Realizada a los 6 meses del alta hospitalaria durante la consulta externa.	Cualitativa nominal	0) Asintomático 1) Muy leve 2)Leve 3) Moderada 4)Moderadamente grave 5) Grave 6)Muerte
Escala de Rankin modificada a los 12meses	Escala inicialmente realizada para evaluar el estado funcional posterior a un Ictus y que en la actualidad se utiliza como herramienta sencilla y replicable que da un valor para dar seguimiento al estado funcional de los pacientes en las encefalitis anti NMDA. Realizada a los 12 meses del alta hospitalaria durante la consulta externa.	Cualitativa nominal	0) Asintomático 1) Muy leve 2)Leve 3) Moderada 4)Moderadamente grave 5) Grave 6)Muerte
Metilprednisolona	Glucocorticoide de administración sistémica (oral, intramuscular [i.m.] o endovenosa [e.v.]) o tópica con	Cualitativa nominal	1)Si 2)No

	acción antiinflamatoria y/o inmunosupresora.		
Gammaglobulina	Inmunoglobulinas policlonales de origen plasmático, empleadas en inmunodeficiencia humoral, empíricamente como inmunosupresor y en diversos procesos autoinmunes	Cualitativa nominal	1)Si 2)No
Gammaglobulina	Inmunoglobulinas policlonales de origen plasmático, empleadas en inmunodeficiencia humoral, empíricamente como inmunosupresor y en diversos procesos autoinmunes	Cualitativa nominal	1)1gkgdo 2)2gkgdo 3)3gkgdo 4)No se aplicó
Tocilizumab	Anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado antirreceptor de interleucina-6 (IL-6) humana, producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.	Cualitativa nominal	1)Si 2)No
Rituximab 375mgm2	Anticuerpo monoclonal anti-CD20 quimérico murino/humano que representa una inmunoglobulina glucosilada con las regiones constantes de la IgG1 humana y las secuencias de la región variable de las cadenas ligeras y cadenas pesadas murinas.	Cualitativa nominal	1)1ciclo 2)2ciclos 3)3ciclos 4)4ciclos 5) >4 ciclos 6)No se aplicó
Prednisona	Glucocorticoide de administración oral y acción antiinflamatoria y/o inmunosupresora.	Cualitativa nominal	1)Si 2)No
Prednisonaa	Glucocorticoide de administración oral y acción antiinflamatoria y/o inmunosupresora.	Cualitativa nominal	1) <6 meses 2) 6-12 meses 3)13-18 meses 4)19-24 meses

			<p>5)25-30 meses</p> <p>6)31-36 meses</p> <p>7)37-43 meses</p> <p>8) 44-50 meses</p>
Ácido micofenólico	Inmunosupresor selectivo, no competitivo y reversible de la inosinmonofosfato-deshidrogenasa; inhibe la síntesis de novo del nucleótido guanosina, no incorporándose al ADN con efectos citostáticos más potentes en los linfocitos T y B ya que dependen de una manera decisiva para su proliferación de la síntesis de novo de purinas.	Cualitativa nominal	<p>1)Si</p> <p>2)No</p>
Ácido micofenólico	Inmunosupresor selectivo, no competitivo y reversible de la inosinmonofosfato-deshidrogenasa; inhibe la síntesis de novo del nucleótido guanosina, no incorporándose al ADN con efectos citostáticos más potentes en los linfocitos T y B ya que dependen de una manera decisiva para su proliferación de la síntesis de novo de purinas.	Cualitativa nominal	<p>1) 6-12 meses</p> <p>2)13-18 meses</p> <p>3)19-24 meses</p> <p>4)25-30 meses</p> <p>5)31-36 meses</p> <p>6)37-43 meses</p> <p>7) 44-50 meses</p>
Ciclosporina	Inmunosupresor del grupo de los inhibidores de la calcineurina usado en enfermedades autoinmunes y en profilaxis de rechazo de trasplantes.	Cualitativa nominal	<p>1)Si</p> <p>2)No</p>
Ciclosporina	Inmunosupresor del grupo de los inhibidores de la calcineurina usado en enfermedades autoinmunes y en profilaxis de rechazo de trasplantes.	Cualitativa nominal	<p>1) 6-12 meses</p> <p>2)13-18 meses</p> <p>3)19-24 meses</p> <p>4)25-30 meses</p> <p>5)31-36 meses</p> <p>6)37-43 meses</p> <p>7) 44-50 meses</p>

Aciclovir	Análogo nucleósido de la guanina, activo frente al virus del herpes humano. Inhibe la replicación de ADN viral interfiriendo con la ADN polimerasa viral.	Cualitativa nominal	1)Si 2)No
Aciclovir	Análogo nucleósido de la guanina, activo frente al virus del herpes humano. Inhibe la replicación de ADN viral interfiriendo con la ADN polimerasa viral.	Cualitativa nominal	1)7 días 2)14 días 3)21 días
Ganciclovir	Nucleósido similar al aciclovir que ejerce su acción antiviral a través de la inhibición de la síntesis de ADN viral con actividad frente a CMV, HS1 y 2, virus de la varicela zóster (VVZ), VEB, VH6 etc	Cualitativa nominal	1)Si 2)No
Ganciclovir	Nucleósido similar al aciclovir que ejerce su acción antiviral a través de la inhibición de la síntesis de ADN viral con actividad frente a CMV, HS1 y 2, virus de la varicela zóster (VVZ), VEB, VH6 etc.	Cualitativa nominal	1)7 días 2)14 días 3)21 días 4) no se administró
Uso de antibiótico		Cualitativa nominal	1)Si 2)No
USG pélvico	Estudio de imagen que sirve para poder visualizar estructuras anatómicas en región pélvica o bien lesiones ocupativas, sirve como herramienta diagnóstica.	Cualitativa nominal	1) normal 2) anormal 3) no se realizó
PET cuerpo completo	Estudio de imagen caracterizado por tomografía por emisión de Positrones.	Cualitativa nominal	1) normal 2) anormal 3) no se realizó
PET cerebro	Estudio de imagen caracterizado por tomografía por emisión de Positrones.	Cualitativa nominal	1) normal 2) anormal 3) no se realizó

RM cerebral	Estudio de neuroimagen que permite observar alteraciones estructurales y de composición del cerebro.	Cualitativa nominal	1) normal 2) lesión cortical 3) lesión subcortical 4) lesión periventricular 5) lesión frontal 6) lesión temporal 7) lesión occipital 8) lesión orbitofrontal 9) tallo 10) lesiones múltiples
EEG	Estudio de neurofisiología que permite ver la actividad eléctrica cerebral.	Cualitativa nominal	1) normal 2) extreme delta brush 3) actividad paroxística focal 4) actividad paroxística multifocal 5) actividad paroxística generalizada 6) lentificación de ritmo de base

Resultados:

Se incluyeron un total de 60 pacientes, 41.6% (25/60) de sexo masculino y 58.3% (35/60) de sexo femenino. La edad promedio fue de 10 años 6 meses, mínima de 1 año 4 meses y máxima 17 años. A todos los pacientes se les detectó anticuerpos contra receptor NMDA

en líquido cefalorraquídeo por inmunofluorescencia indirecta (EUROINMUN® BIOCHIP de células transfectadas).

El tiempo promedio de hospitalización 48.15 días, mediana 40 días, desviación estándar 54.8 días, tiempo mínimo 9 días y máximo 143 días.

Manifestaciones clínicas:

La sintomatología predominante al ingreso fue psiquiátrica 98% (59/60), la principal manifestación fue irritabilidad en 98% (59/60), agitación psicomotriz 90% (54/60), agresión 73% (44/60), alucinaciones 61% (37/60) y labilidad emocional 55% (33/60) gráfico 1.

Seguida de movimientos anormales 81.6% (49/60), se detectaron discinesias orofaciales 78%, distonías focales 56.6%, coreoatetosis 35% y distonía generalizada 13.3% gráfico 2.

Otras manifestaciones clínicas encontradas fueron: disfunción del ciclo de sueño 80%(48/60), alteración estado de alerta 98%(59/60), donde predominó confusión 65% (39/60) y somnolencia 21.6% (12/60); durante la hospitalización algunos pacientes progresaron a estupor 23.3%(14/60), 50% de los pacientes presentaron disautonomías.

86.6% (52/60) de los pacientes presentaron crisis epilépticas al ingreso, el tipo más frecuente fue crisis de inicio focal con alteración del estado de alerta componente motor con posterior generalización tónico clónico 36.6% (22/60), crisis de inicio generalizado en 28% (17/60), crisis de inicio focal sin generalización 22% (13/60) y 13% (8/60) de los pacientes no tuvieron crisis al ingreso, de éstos 8 pacientes, 2 tuvieron crisis eléctricas sin manifestaciones clínicas gráfico 3.

45% de los pacientes (27/60) presentaron estado epiléptico, a los 6 meses de evolución 8.3% (5/60) de los pacientes desarrollaron epilepsia.

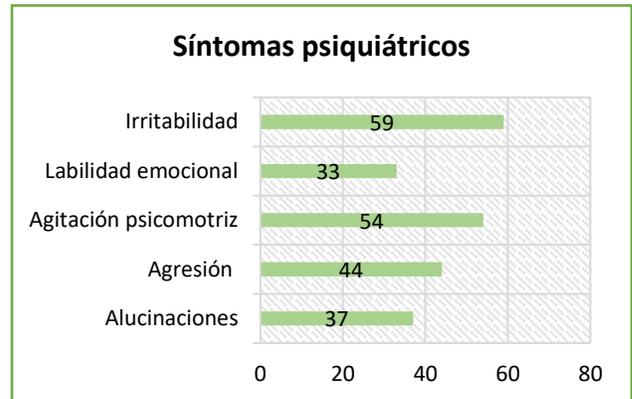


Gráfico 1. Frecuencia de síntomas psiquiátricos N=60



Gráfico 2. Frecuencia de trastornos de movimiento N=60

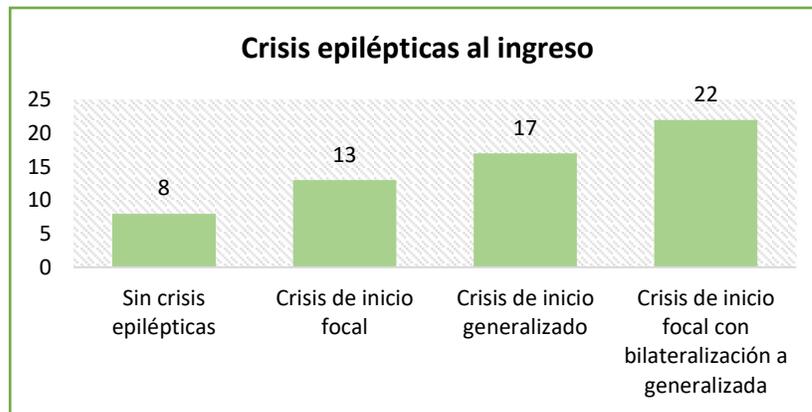


Gráfico 3. Frecuencia de crisis epilépticas al ingreso N=60

Estudios de gabinete:

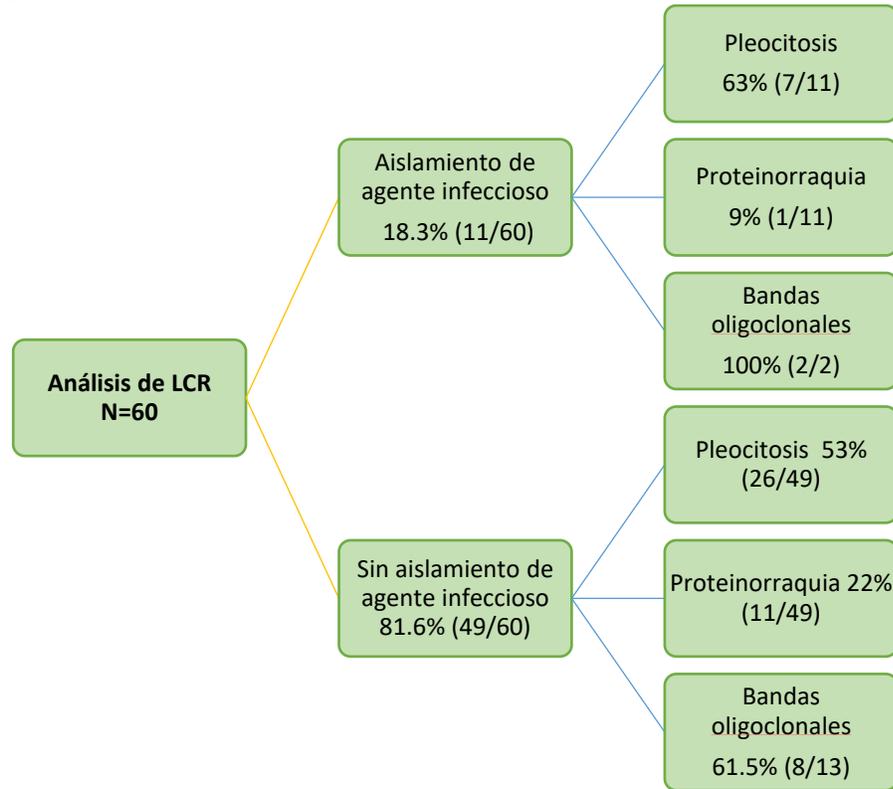


Figura 2 .Análisis de líquido cefalorraquídeo.

53.3% (32/60) tuvieron LCR anormal, se encontró pleocitosis (> 5 células/mm³) rango de 6 a 125, media de 16 células/mm³ y proteinorrea figura 2.

Se realizó bandas oligoclonales solo 15/60 casos, 10 fueron positivos.

53% (33/60) pacientes tuvieron pleocitosis, en 21% (7/33) de estos se aisló un agente infeccioso. 18% (11/60) presentó proteinorrea, 9% (1/11) tuvo aislamiento de agente infeccioso.

1)Agentes infecciosos detectados en LCR

Se reportó aislamiento de agente infeccioso en 18.3% (11/60), Herpes Virus Humano-6 (HVH-6) en 6.6% (4/60), Herpes Virus Humano-7 (HVH-7) 5% (3/60), Herpes Virus Simple-1 (HVS -1) 3.3% (2/60), Virus de Epstein Barr (VEB) y Rickettsia 1.6% (1/60) respectivamente grafico 4.

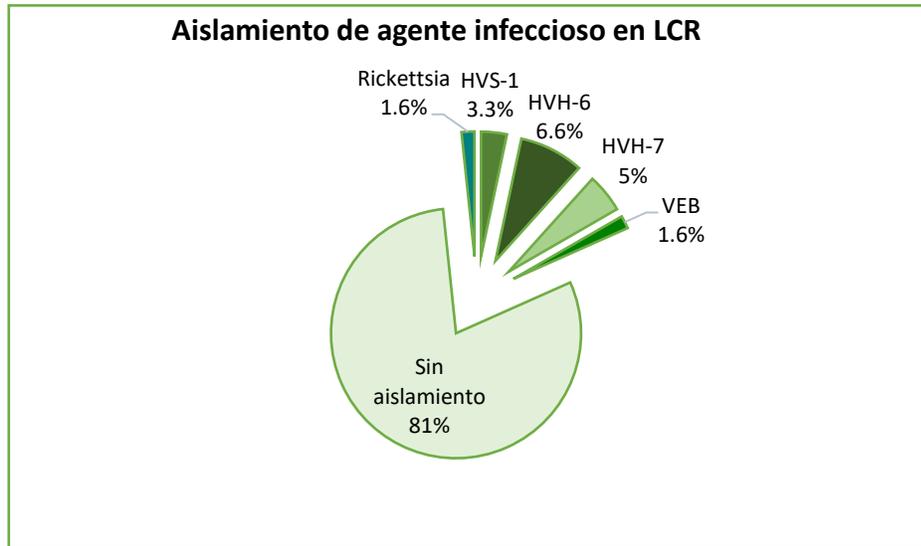
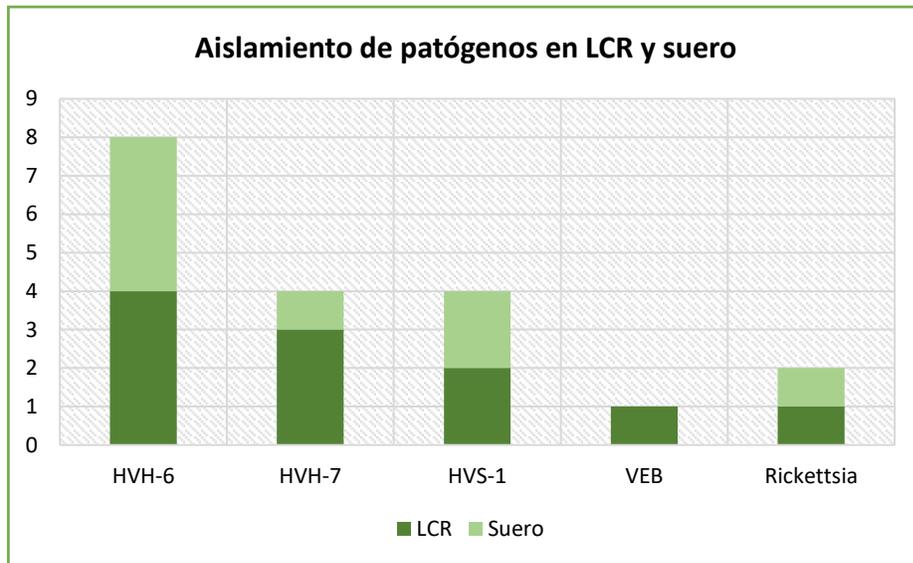


Gráfico 4. Aislamiento de patógenos en líquido cefalorraquídeo



2. Neuroimagen

Se realizó resonancia magnética cerebral a 59 de los 60 pacientes, 46% fue anormal, las alteraciones encontradas fueron; atrofia cortico subcortical en 16.9% (10/59) e hiperintensidades en sustancia blanca tabla 7.

Agente infeccioso en LCR	Anormal								
	Normal	Lesión subcortical	Lesión frontal	Lesión temporal	Lesiones múltiples	Cerebelo	Atrofia cortico subcortical	Lesión frontal y temporal	Otra
HVS1	1	0	0	0	0	0	0	1	
VH6	3	1	0	0	0	0	0	0	
VH7	1	1	0	1	0	0	0	0	
VEB	-	-	-	-	-	-	-	-	
Rickettsia	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Sin aislamiento	27	2	4	3	1	1	9	1	
Total	32	3	4	5	1	1	10	2	1

Tabla 7. Alteraciones en resonancia magnética de cráneo y su relación con la presencia o ausencia de agente infeccioso en LCR. La alteración en el paciente en quien se aisló Rickettsia fue hiperintensidad en núcleos de la base en T2 flair.

3. Electroencefalograma

93% (56/60) tuvieron alteraciones electroencefalográficas, las anomalías encontradas fueron: 48.3% lentificación del ritmo de base, 20% actividad paroxística focal.

Agente infeccioso en LCR	Anormal								
	Normal	Extreme delta brush	Actividad paroxística focal	Actividad paroxística multifocal	Actividad paroxística generalizada	Lentificación de ritmo de base	Actividad paroxística focal + lentificación ritmo de base	Actividad paroxística multifocal + lentificación ritmo de base	Extreme delta brush + actividad paroxística focal
HVS1	0	0	0	1	1	0	0	0	0
VH6	0	0	0	1	0	1	1	1	0
VH7	1	0	1	1	0	0	0	0	0
VEB	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Sin aislamiento	3	1	11	3	1	26	2	1	1
Rickettsia	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Total	4	1	12	6	2	29	3	2	1

Tabla 8. Alteraciones electroencefalograma y su relación con la presencia o ausencia de agente infeccioso en LCR.

En ésta serie se encontró que las complicaciones y morbilidad más frecuente fueron: 66.6% (40/60) infección asociada a los cuidados de la salud, 60% (36/60) alteración en la mecánica de la deglución con colocación de gastrostomía, insuficiencia respiratoria que requirió

intubación orotraqueal en 28.3% (17/60). Al analizar en cada grupo no se encontró una significancia estadística con aislamiento o no de agente infeccioso.

	No	Si	
		Con aislamiento de agente infeccioso en LCR	Sin aislamiento de agente infeccioso en LCR
Intubación orotraqueal	43	4	13
Alteración en mecánica de deglución → gastrostomía	24	7	29
Infecciones asociadas a los cuidados de la salud	20	8	32

Tabla 9. Complicaciones durante hospitalización y su relación con la presencia o ausencia de aislamiento de agente infeccioso
UTIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

Etiología no infecciosa:

Para la búsqueda de lesiones neoplásicas asociadas, se realizó ultrasonido pélvico y/o testicular al 71.6% (43/60), PET scan de cuerpo a 43.3% (26/60). Se encontró la presencia de teratoma ovárico derecho en una paciente 1.6% (1/60).

Enfermedades asociadas:

Otras enfermedades autoinmunes asociadas fueron Lupus Eritematoso Sistémico (LES) en 3.3% 2/60 pacientes, Síndrome Antifosfolípidos en 3.3% (2/60) paciente y 1.6% (1/60) con Síndrome Hemofagocítico y LES.

Tratamiento

Todos los pacientes recibieron tratamiento de primera línea con metilprednisolona o gammaglobulina intravenosa, 81% (9/11) del grupo con aislamiento infeccioso no recibió ambos tratamientos, tabla 9.

Tratamiento agudo

	Aislamiento de agente infeccioso	Sin aislamiento de agente infeccioso
Metilprednisolona 5 bolos	81% (9/11)	100% (49/49)
Gammaglobulina Intravenosa	100% (11/11)	100% (49/49)

Tabla 9. Tratamiento agudo.

Dosis: metilprednisolona: 30mg/kg/dosis, máximo 1 g/dosis, gammaglobulina intravenosa 2g/kg/do

Tratamiento de segunda línea y mantenimiento:

Rituximab: en 40% (24/60) de los pacientes, se utilizó este fármaco. En el grupo en quien se aisló agente infeccioso el 63% (7/11) completó 1 ciclo de 4 dosis y en el grupo sin aislamiento infeccioso 42% (21/49), dentro de éste grupo 16% (8/49) de los pacientes recibió ciclo incompleto, por presentar anafilaxia o infección.

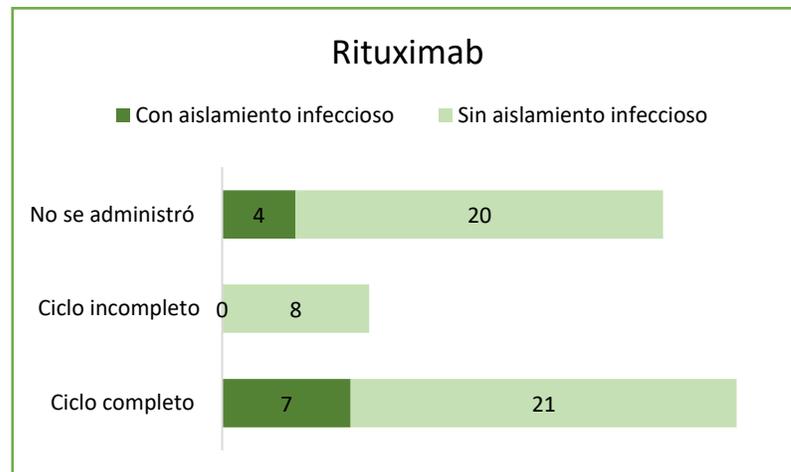


Gráfico 6. Uso de rituximab en pacientes con y sin aislamiento infeccioso.

Gammaglobulina intravenosa mensual: De todos los pacientes, se administró únicamente en 18.3% (9/49) pacientes del grupo sin aislamiento infeccioso, en un rango de 3 a 10 dosis de 1gr/kg.

Tocilizumab: 10.2% (5/49) pacientes del grupo sin aislamiento recibió tratamiento mensual, 4 de ellos asociado a gammaglobulina intravenosa mensual.

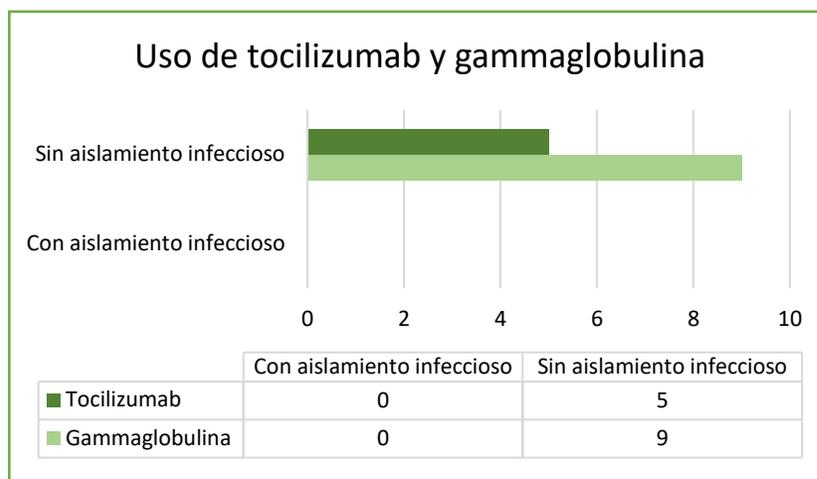


Gráfico 7. Uso de tocilizumab y gammaglobulina intravenosa en pacientes con y sin aislamiento infeccioso.

Ácido micofenólico: 95% (57/60) lo recibieron, en el grupo sin aislamiento infeccioso 26% continuaron con manejo a los 50 meses, en el grupo con aislamiento infeccioso solamente fue el 18%. La mínima duración de tratamiento fue entre 6 y 12 meses.

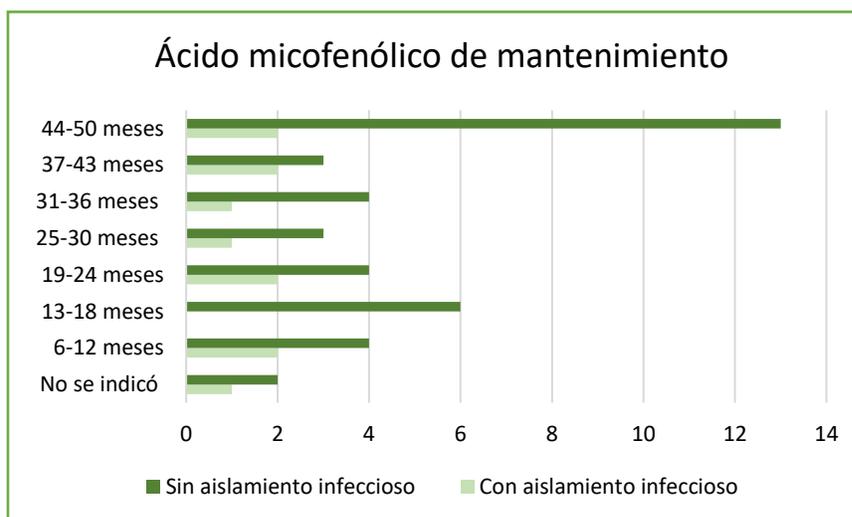


Gráfico 8. Uso de ácido micofenólico en pacientes con y sin aislamiento infeccioso a largo plazo.

Prednisona: 96% (58/60) lo recibieron, en el grupo con aislamiento infeccioso se administró hasta 36 meses y en el grupo sin aislamiento hasta 50 meses.

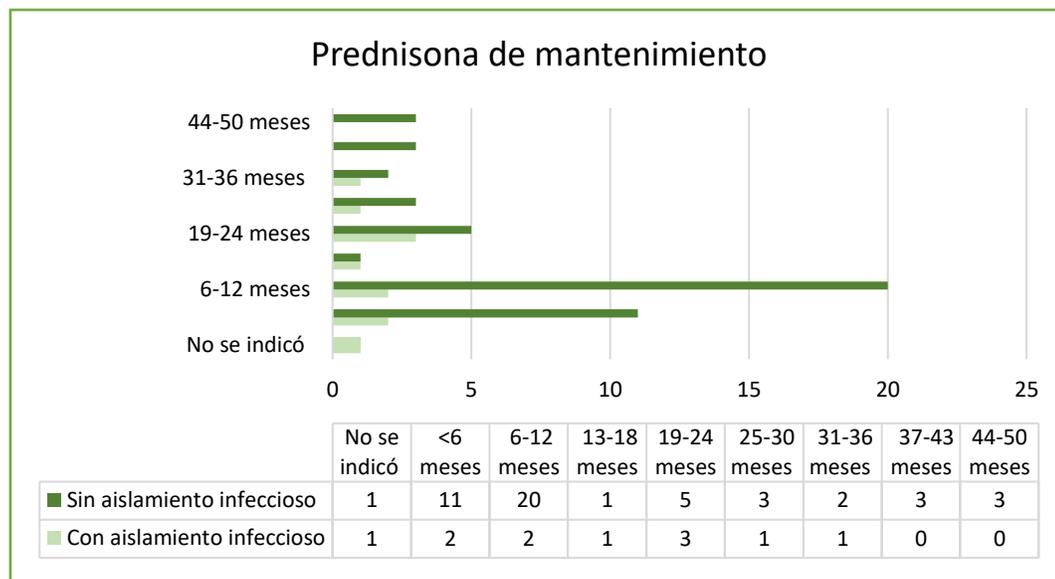


Gráfico 9. Uso de prednisona en pacientes con y sin aislamiento infeccioso a largo plazo.

Evolución y pronóstico:

Se midió a través de la “Escala de Rankin Modificada” al ingreso, egreso, a los 6 meses y 12 meses tomando en cuenta los síntomas establecidos en las notas de evolución.

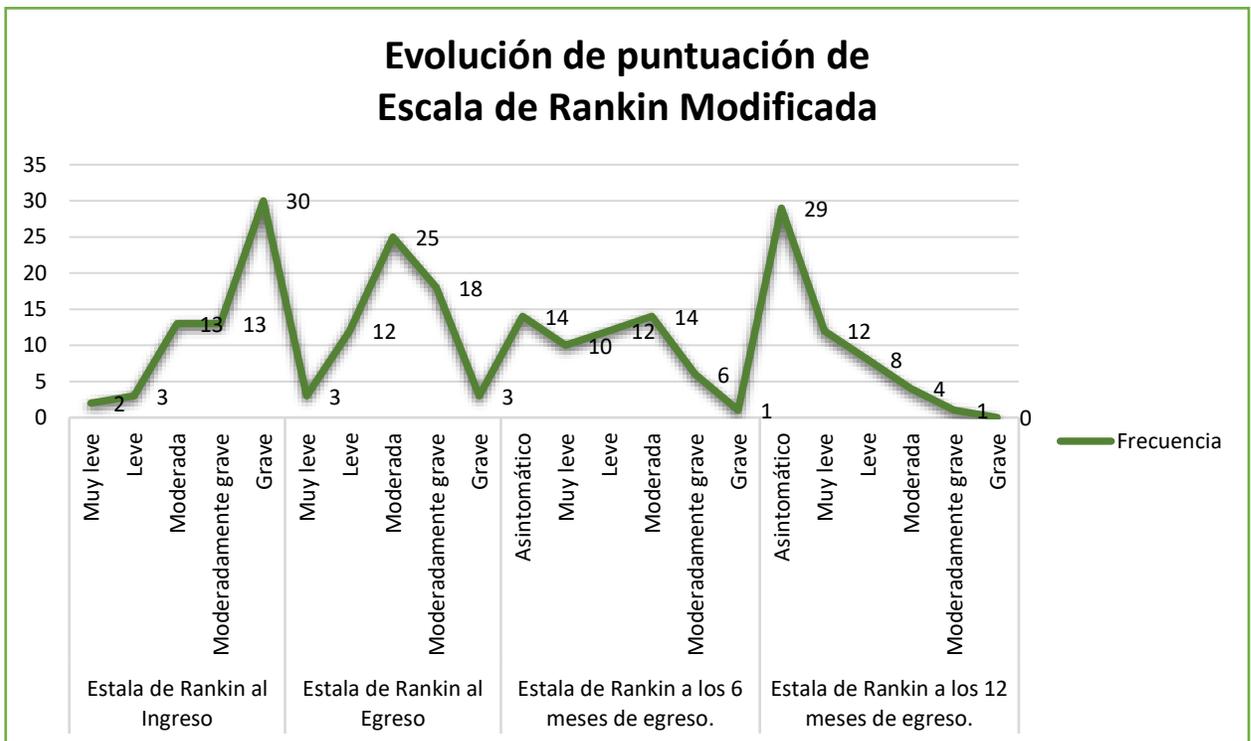
Al ingreso predominó la discapacidad grado 5 o grave en un 50% (30/50), al egreso el grado 5 se encontró en 5% (5/60), 6 meses después disminuyó a 1.6% (1/60) y a los 12 meses 0% (0/60).

No se encontró una relación directa e la evolución a largo plazo con ésta escala entre grupos con agente infeccioso o sin el.

		Frecuencia	Porcentaje
Estala de Rankin al Ingreso N=60	0)Asintomático	0	0
	1)Muy leve	2	3.3
	2)Leve	2	3.3
	3)Moderada	13	21.6
	4)Moderadamente grave	13	21.6
	5)Grave	30	50
Estala de Rankin al Egreso N=60	0)Asintomático	0	0
	1)Muy leve	3	5
	2)Leve	11	18.3
	3)Moderada	25	41.6
	4)Moderadamente grave	18	30

	5)Grave	3	5
Estala de Rankin a los 6 meses de egreso. N=60	0)Asintomático	14	23.3
	1)Muy leve	13	21.6
	2)Leve	12	20
	3)Moderada	14	23.3
	4)Moderadamente grave	6	10
	5)Grave	1	1.6
Estala de Rankin a los 12 meses de egreso. N=54	0)Asintomático	29	53.7
	1)Muy leve	12	22.2
	2)Leve	8	14.8
	3)Moderada	4	7.4
	4)Moderadamente grave	1	1.8
	5)Grave	0	0

Gráfico 10. Escala de Rankin Modificada al ingreso, egreso, 6 meses y 12 meses del alta. N=60 pacientes, excepto en el seguimiento de 12 meses, 6 de los pacientes aun no cumplían el tiempo para su revaloración.



Recaídas:

8.3% (5/60) de los pacientes presentó recaída de la enfermedad, ninguno de ellos tuvo un agente infeccioso aislado. A su reingreso se dio manejo nuevamente de primera línea de

tratamiento, 3 pacientes habían tenido tratamiento de mantenimiento previo a la recaída con prednisona menor a 1 año y requirieron uso de segunda línea con rituximab además, se encontró como hallazgo actividad paroxística focal en su electroencefalograma, 2 pacientes requirieron manejo con gammaglobulina intravenosa mensual posterior a su alta.

Comparación de resultados:

Se comparó las manifestaciones clínicas, estudios de gabinete, análisis de líquido cefalorraquídeo, evolución con tratamiento, escala de rankin modificada entre el grupo con y sin aislamiento infeccioso. Se encontró diferencia significativa en los siguientes síntomas clínicos.

- 1) Agitación psicomotora: Mayor asociación con grupo sin aislamiento infeccioso($p=0.035$)
- 2) Crisis epilépticas: Mayor asociación con grupo con aislamiento infeccioso. ($p=0.037$)

Además, se observó que el grupo sin aislamiento infeccioso requirió tratamiento de 2ª línea en mayor proporción y de mantenimiento con prednisona y ácido micofenólico por un mayor tiempo.

Discusión:

La encefalitis contra receptores anti NMDA es la encefalitis autoinmune más reconocida, se presenta en un rango amplio de edades, siendo 2 veces más común en la adolescencia y en niños (4), hasta recientemente se ha obtenido más información en esta población, sin embargo; en México existe poca evidencia.

En relación a la población afectada, en ésta serie observamos predominio del sexo masculino relación de 1.4:1 con comparación con la literatura internacional donde la afección es mayor en el sexo femenino 4:1. No existen diferencias significativas en comparación al rango de edad (promedio 10 años 6 meses) y sintomatología clínica, con excepción de la frecuencia de crisis epilépticas 86.6% (52/60) en esta población, porcentaje discretamente elevado, por Almeida, Ursitti y colaboradores que en su series reportan 70%(2)(14). Las crisis epilépticas en el grupo con agente infeccioso aislado fueron más frecuentes (p.037), Nossadini y colaboradores encontraron una relación semejante entre los pacientes con VHS-1.

La literatura internacional reporta que la coreoatetosis, evolución tórpida, recurrencia de crisis son datos importantes para la sospecha de encefalitis autoinmune posterior a una encefalitis por herpes (6), en esta serie el 35% (21/60) de los pacientes presentó ésta sintomatología pero no fue posible distinguir su relación con antecedente viral ya que la fase prodrómica no se documentó en todos los pacientes. Solo una paciente con VHS-1 presentó recurrencia de crisis, neuroimagen con lesiones en región temporal izquierda progresivas que dieron la sospecha de encefalitis autoinmune asociada. Se buscó de manera intencionada relación entre coreoatetosis y la presencia o no de agente infeccioso sin encontrar relevancia hacia algún grupo.

En lo que respecta a la etiología 1 paciente adolescente presentó teratoma de ovario derecho, representando 1.6% (1/60), valor menor al establecido en la bibliografía internacional en donde se ha relación con neoplasia en 31% (6)(7), todos los estudios de cribado oncológico se hicieron durante la hospitalización y los primeros seis meses del egreso, el porcentaje bajo encontrado puede deberse a que el seguimiento de estas patologías asociadas no está siendo el adecuado.

18.3%(11/60) de los pacientes se aisló un agente infeccioso, similar a los encontrados en otras series, con excepción de la Rickettsia, que sería el primer caso reportado.(6)

A todos los pacientes se les realizó análisis de líquido cefalorraquídeo, en esta población estudiada fue anormal en 53.3% muy similar a lo reportado por Kun Lee Sang (21), las dos características alteradas fue la pleocitosis de tipo linfocítica y proteinorraquia. La celularidad elevada suele ser < a 100 células/mm³, en este grupo el promedio fue de 16 células/mm³, sólo 1 paciente con HVH-6 presentó 120celulas/m³ y otro sin aislamiento de agente infeccioso 125 células/mm³.

Kun Lee Sang reporta positividad de bandas oligoclonales en 50% de los pacientes, en nuestra serie se encontró en 66% (10/15) porcentaje superior a lo esperado, sin embargo; este dato se encuentra limitado ya que no se realizó a toda la serie por falta de recursos.

93.4% de los pacientes tuvo un electroencefalograma anormal, 48.3% lentificación de base, 20% actividad paroxística focal y 3.3% (2/60) presentó el patrón de “delta brush”, resultados similares a los mostrados por Freund y Ritzl en 2019 (26).

La resonancia magnética cerebral fue anormal en 46% porcentaje similar a lo reportado por Lei y colaboradores coincidiendo los hallazgos radiológicos como atrofia cortico subcortical, hiperintensidades inespecíficas en T2 flair en lóbulos temporales y parietales (19).

El manejo farmacológico se estableció como se conoce actualmente hasta hace pocos años, sin embargo; el 100% (60/60) de la serie de pacientes recibió tratamiento de primera línea, 40% (24/60) requirió segunda línea con rituximab, resultados similares a los establecidos por Vasconcelos y colaboradores en 2020 (6).

Llama la atención que en esta serie el tratamiento de mantenimiento en la población sin agente infeccioso requirió más fármacos, gammaglobulina intravenosamensual en 18.3% (9/49) casos, 10.2% (5/49) tocilizumab ninguno de ellos fue administrado en el grupo con aislamiento infeccioso. El tratamiento de mantenimiento con ácido micofenólico se prolongó hasta 44-50 meses en 26% (13/49) del grupo sin aislamiento comparado al 18% (2/11) del grupo con aislamiento.

La prednisona fue necesaria en 6% (3/49) del grupo sin aislamiento en el rango de 44 a 50 meses, en el grupo con aislamiento el máximo tiempo usado fue 36 meses. Creemos que una posibilidad para tales resultados fue el manejo agresivo y pronto al tener un agente infeccioso aislado.

La escala de Rankin se valoró en 4 momentos, 48.3% (29/54) tuvo un grado 0 - Asintomático al año de seguimiento, valor similar (50%) de los pacientes que a su ingreso tuvieron un grado 5-grave, lo que nos ayuda a comprender la reversibilidad de la enfermedad (7).

Se encontró una menor frecuencia de recaídas en ésta población 8.3%(5/60) en comparación con lo reportado por Sai Yang y colaboradores quienes estudiaron 23 pacientes de edad pediátrica y encontraron una incidencia del 23-28%.

Conclusiones:

Al momento de realizar la revisión bibliográfica se encontró escasa literatura de encefalitis anti NMDA en población pediátrica mexicana que describa la epidemiología y características clínicas, comparado a lo encontrado a nivel internacional se encontró diferencia en la prevalencia de sexo, el resto de las características epidemiológicas, la evolución de la enfermedad y aparición de los síntomas son similares a las descritas.

18.3% de la muestra presentó aislamiento de agente infeccioso, predominando la familia de herpes virus.

Es difícil diferenciar la sintomatología de la encefalitis autoinmune de neuroinfección viral, por lo que se debe realizar en toda la población sospechosa panel meníngeo.

La plecitosis linfocítica no necesariamente significa neuroinfección.

Es importante documentar la fase prodrómica para relacionar con encefalitis viral.

En esta serie no se realizó un seguimiento adecuado de patología oncológica de base, por lo que se propone seguimiento con ultrasonido pélvico anual durante los primeros 5 años al diagnóstico.

Consideraciones éticas

El estudio contó con la aprobación del comité local de investigación y consentimiento informado de los padres o tutores legales de los pacientes, además de tomar en consideración la Declaración de Helsinki con su última enmienda en Corea del Sur, el Código de Núremberg, el Reporte de Belmont, además de las instancias legales mexicanas: La Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, La Ley General de Salud y su Reglamento en Materia de Investigación para la Salud.

Anexo 1: Tabla comparativa de tratamiento de segunda línea y mantenimiento entre el grupo con y sin agente infeccioso aislado.

Se obtuvo el porcentaje de pacientes que requirió el fármaco dentro de cada grupo para poder realizar la comparación entre ambos.

	Presencia de agente infeccioso	Sin agente infeccioso
Rituximab		
No se administró	36% (4/11)	40% (20/49)
-Ciclo completo (4 dosis a 375 mg/m ²)	63% (7/11)	42% (21/49)
- Ciclo incompletos (<4 dosis a 375 mg/m ²)	0% (0/11)	16% (8/49)
Gammaglobulina Intravenosa mensual	0% (0/11)	18% (9/49)
Tocilizumab intravenoso mensual	0% (0/11)	10% (5/49)
Ácido micofenólico		
• No se indicó	9% (1/11)	4% (2/49)
• 6-12 meses	18% (2/11)	8% (4/49)
• 13-18 meses	0% (0/11)	12% (6/49)
• 19-24 meses	18% (2/11)	8% (4/49)
• 25-30 meses	9% (1/11)	6% (3/49)
• 31-36 meses	9% (1/11)	8% (4/49)
• 37-43 meses	18% (2/11)	6% (3/49)
• 44-50 meses	18% (2/11)	26% (13/49)
Prednisona		
• No se indicó	9% (1/11)	2% (1/49)
• <6 meses	18% (2/11)	22% (11/49)
• 6-12 meses	18% (2/11)	40% (20/49)
• 13-18 meses	9% (1/11)	2% (1/49)
• 19-24 meses	27% (3/11)	10% (5/49)
• 25-30 meses	9% (1/11)	6% (3/49)
• 31-36 meses	9% (1/11)	4% (2/49)
• 37-43 meses	0% (0/11)	6% (3/49)
• 44-50 meses	0% (0/11)	6% (3/49)

Anexo 2. Pacientes con agente infeccioso aislado, resumen de características y tratamiento

Paciente	Agente aislado	LCN Copias/ml	análisis durante hospitalización			intravenosa total		575mg/m ²	do microenólico	Patrón de Resonancia magnética	Electroencefalograma
(1)	HVH-6	65	2	21 días	21 días	2gr/kg	-	-	-	Normal	Actividad paroxística multifocal y lentificación del ritmo de base
(2)	HVH-6	37	3	21 días	-	2gr/kg	Menos de 6 meses	-	19-24 meses	Normal	Actividad paroxística focal y lentificación del ritmo de base
(3)	HVH-6	80	3	21 días	-	2gr/kg	13-18 meses	1 ciclo de 4 dosis	37-43 meses	Hiperintensidad subcortical en T2	Normal
(4)	HVH-6	37	Más de 4	7 días	-	2gr/kg	19-24 meses	1 ciclo de 4 dosis	44-50 meses	Normal	Lentificación del ritmo de base
(1)	HVH-7	39	1	21 días	7 días	2gr/kg	6-12 meses	1 ciclo de 4 dosis	44-50 meses	Hiperintensidad subcortical parietal en T2	Actividad paroxística multifocal
(2)	HVH-7	51	1	14 días	-	5gr/kg	Menos de 6 meses	1 ciclo de 4 dosis	6-12 meses	Hiperintensidad temporal en T2	Actividad paroxística multifocal
(3)	HVH-7	30	1	21 días	-	5gr/kg	6-12 meses	1 ciclo de 4 dosis	6-12 meses	Normal	Actividad paroxística focal
(1)	HVS-1	-	1	-	14 días	2gr/kg	31-36 meses	-	31-36 meses	Normal	Actividad paroxística generalizada
(2)	HVS-1	94	Más de 4	14 días	-	2gr/kg	25-30 meses	1 ciclo de 4 dosis	37-43 meses	Lesión quística temporo parietal izquierda.	Actividad paroxística multifocal
(1)	VEB	-	1	14 días	-	2gr/kg	19-24 meses	-	25-30 meses	No se realizó	Lentificación del ritmo de base
(1)	Rickettsia	No aplica	3	-	-	5gr/kg	19-24 meses	1 ciclo de 4 dosis	19-24 meses	Hiperintensidad en núcleos de la base en T2	Lentificación del ritmo de base

En paciente (1) con aislamiento de HVH-7 se indicó aciclovir por contacto de varicela durante hospitalización. Al caso de infección por rickettsia se le dio manejo con dicloxacilina.

Cronograma de actividades

2022	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre
Elección final de tema	x								
Búsqueda de bibliografía		x							
Elección de artículos base.		x	x						
Marco teórico			x	x					
Entrega de protocolo					x				
Recolección de expedientes				x	x				
Análisis de información					x				
Conclusiones					x	x			
Entrega de tesis final a UNAM								x	

Referencias bibliográficas

1. Kelley B, Patel S, Marin H, Corrigan J, Mitsias P, Griffith B. Autoimmune Encephalitis: Pathophysiology and Imaging Review of an Overlooked Diagnosis. *American Journal of Neuroradiology*. 2017;38(6):1070-1078.
2. Almeida Dutra L, Abrantes F, Toso F, Pedroso J, Graziani Povoas Barsottini O, Hoftberger R. Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment. *Arquivos de Neuro- Psiquiatria*. 2018;76(1):41-49.
3. Gurrera RJ. Recognizing psychiatric presentations of anti-NMDA receptor encephalitis in children and adolescents: A synthesis of published reports. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2019;73(5):262–8
4. Samanta D, Lui F. Anti-NMDA Receptor Encephalitis. 2022 Feb 4. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 31869136.
5. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(9):840-851.
6. Prüss H. Postviral autoimmune encephalitis: manifestations in children and adults. *Current Opinion in Neurology*. 2017;30(3):327-333.
7. De Bruijn M, Bruijstens A, Bastiaansen A, van Sonderen A, Schreurs M, Sillevius Smitt P et al. Pediatric autoimmune encephalitis. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2020;7(3):e682.
8. Dale R, Gorman M, Lim M. Autoimmune encephalitis in children: clinical phenomenology, therapeutics, and emerging challenges. *Current Opinion in Neurology*. 2017;30(3):334-344.
9. Lynch DR, Rattelle A, Dong YN, Roslin K, Gleichman AJ, Panzer JA. Anti-NMDA Receptor Encephalitis: Clinical Features and Basic Mechanisms. *Advances in pharmacology* (San Diego, Calif). 2018;82:235– 60.7
10. Venkatesan A, Benavides D. Autoimmune Encephalitis and Its Relation to Infection. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2015;15(3).
11. Wang Y, Zhang W, Yin J, Lu Q, Yin F, He F et al. Anti- N -methyl- d -aspartate receptor encephalitis in children of Central South China: Clinical features, treatment, influencing factors, and outcomes. *Journal of Neuroimmunology*. 2017;312:59-65.
12. Fang F, Wang Y, Xu W. Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis associated with intracranial cryptococcal infection: A case report and 2-year follow-up. *Journal of Neuroimmunology*. 2021;353:577502.
13. Ladépêche L, Planagumà J, Thakur S, Suárez I, Hara M, Steven Borbely J, Sandoval A, Laparra-Cuervo L, Dalmau J, Lakadamyal M. NMDA Receptor

Autoantibodies in Autoimmune Encephalitis Cause a Subunit-Specific Nanoscale Redistribution of NMDA Receptors. *Cell Rep.* 2018; 23(13): 3759–3768.

14. Ursitti F, Roberto D, Papetti L, Moavero R, Ferilli M, Fusco L et al. Diagnosis of pediatric anti-NMDAR encephalitis at the onset: A clinical challenge. *European Journal of Paediatric Neurology.* 2021;30:9-16.
15. Dalmau J, Armangué, Thais; Planagumà, Jesús; Radosevic, Marija; Mannara, Francesco; Leypoldt, Frank; Geis, Christian; Lancaster, Eric; Titulaer, Maarten J; Rosenfeld, Myrna R; Graus, Francesc. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *The Lancet Neurology*, 2019;S147444221930243
16. Liu C, Zhu J, Zheng X, Ma C, Wang X. Anti-N-Methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis: A Severe, Potentially Reversible Autoimmune Encephalitis. *Mediators of Inflammation.* 2017;2017:1-14.
17. Nosadini, T Thomas, M Eyre, B Anlar, T Armangue, SM Benseler, T Cellucci, K De iva, W Gallentine, G Gombolay, MP Gorman, Y Hacoheh, Dalmau J, M Lim, RC et al. Dale International consensus recommendations for the treatment of pediatric NMDAR antibody encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021; 8 p. e1052
18. Sai Y, Zhang X, Feng M, Tang J, Liao H, Tan L. Clinical diagnosis and treatment of pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A single center retrospective study. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2018;12,2
19. Zhang T, Duan Y, Ye J, Shu N, Wang C, Li K, Liu Y. Brain MRI Characteristics of Patients with Anti- N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis and Their Associations with 2-Year Clinical Outcome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2018 ;39(5):824-829
20. Lei Ch, Chang X, Li H, Zhong L. Abnormal Brain MRI Findings in Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis and Correlation With Outcomes. *Frontiers. Neurology.* 2022;13:834929
21. Kun Lee Sang, Kun Lee Soon-The Laboratory Diagnosis of Autoimmune Encephalitis. *Journal of Epilepsy Research* 2016 ;6(2) 45-52
22. Collao-Parra, Juan Pablo; Romero-Urra, César; Delgado-Derío, Carolina. Encefalitis autoinmunes: criterios diagnósticos y pautas terapéuticas. *Revista médica de Chile*, 2018; 146(3), 351–361.
23. Höftberger R, Rosenfeld M, Dalmau J. Update on Neurological Paraneoplastic Syndromes. *Curr Opin Oncol.* 2015; 27(6): 489–495.
24. García-Beristáin J, Barragán- Pérez E, Choperena-Rodríguez R, Reyes-Cruz G. Encefalitis autoinmune en pediatría. *Acta Pediátrica de México.* 2017;38(4):274.

25. Balu R, McCracken L, Lancaster E, Graus F, Dalmau J, Titulaer M. A score that predicts 1-year functional status in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2019;92(3):e244-e252
26. Freund, Brin; Ritzl, Eva K. A review of EEG in anti-NMDA receptor encephalitis. *Journal of Neuroimmunology*, 2019;332, 64–68.
27. RC, Gelfand JM, Geschwind M, Glaser CA, Honnorat J, Höftberger R, Iizuka T, Irani SR, Lancaster E, Leypoldt F, Prüss H, Rae-Grant A, Reindl M, Rosenfeld MR, Rostásy K, Saiz A, Venkatesan A, Vincent A, Wandinger KP, Waters P, Dalmau J. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016;15:391–404. [CrossRef]
28. De Bruijn M, Titulaer M. Anti-NMDAR encephalitis and other glutamate and GABA receptor antibody encephalopathies. *Handbook of Clinical Neurology*. 2016;:199-217.