



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE PEDIATRIA “DR. SILVESTRE FRENK FREUND”
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y TERAPÉUTICA DE PACIENTES EN
EDAD PEDIÁTRICA CON DIAGNÓSTICO DE ENCEFALITIS
AUTOINMUNE ATENDIDOS EN EL HOSPITAL DE PEDIATRIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI”**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN NEUROLOGIA
PEDIATRICA

R-2017-3603-8

PRESENTA

DRA. NAYELI OREA MÉNDEZ

DIRECTORES DE TESIS:

DRA. ARACELI REYES CUAYAHUITL
NEUROLOGA PEDIATRA. NEUROFISIOLOGA CLINICA
PROFESORA TITULAR DE LA SUBESPECIALIDAD EN NEUROLOGÍA
PEDIATRICA HP CMNSXXI

DR. DANIEL OCTAVIO PACHECO ROSAS
INFECTOLOGO PEDIATRA HP CMNSXXI

CIUDAD DE MÉXICO ENERO 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.

Indice

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN.....	2
JUSTIFICACIÓN	27
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	29
OBJETIVOS	31
MATERIAL Y MÉTODOS	32
RESULTADOS	41
DISCUSIÓN.....	53
CONCLUSIONES	60
BIBLIOGRAFIA.....	62
ANEXOS:	68

RESUMEN

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y TERAPEUTICAS DE PACIENTES EN EDAD PEDIÁTRICA CON DIAGNÓSTICO DE ENCEFALITIS AUTOIMNUNE

ANTECEDENTES: La encefalitis autoinmune se desarrolla como una encefalopatía rápidamente progresiva, comprende un grupo heterogéneo de trastornos inmunomediados . El diagnóstico es desafiante, especialmente en edad pediátrica, los niños pueden manifestar diferencias importantes en los síntomas, los hallazgos paraclínicos, las comorbilidades, la respuesta al tratamiento y el pronóstico respecto a los adultos.

OBJETIVO. Describir las características clínicas, resultado de anticuerpos y terapéutica empleada en pacientes de encefalitis autoinmune del Hospital de Pediatría de “Silvestre Frenk Freud” con muestras positivas de anticuerpos enviadas al centro de investigación de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital de Especialidades, del Centro Médico Nacional (CMN) Siglo XXI.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Estudio transversal obtención de datos del expediente clínico de pacientes con anticuerpos positivos para EA procesados en el Hospital de alta especialidad CMN siglo XXI y que cumplan criterios diagnósticos de acuerdo a Graus y Cols. (2016).

RESULTADOS. Se incluyeron 43 pacientes menores de 18 años. Se observaron síntomas psiquiátricos en 69%, trastornos del habla 90.6% , trastornos del movimiento en el 100% pacientes, crisis epilépticas en el 60.46%. Dentro de los estudios complementarios incluyen EEG que mostró actividad epileptiforme en el 30% y 100% patrón encefalopático, LCR de tipo inflamatorio en el 72%, RMN anormal en el 25.58%. Los anticuerpos predominantes fueron 95.3% anti NMDA. El 100% de los pacientes recibieron tratamiento de primera línea con predominio de inmunoglobulina. El 14% de la población total requirió tratamiento de segunda línea con un 66.70% con ciclofosfamida.

CONCLUSIÓN. El espectro clínico de los pacientes pediátricos con encefalitis autoinmune es similar al descrito en otras poblaciones pediátricas, mostrando predilección de los trastornos del movimiento seguido por los síntomas psiquiátricos y los trastornos del habla. La mayoría de los pacientes no muestra alteraciones en resonancia magnética ni actividad epileptiforme en EEG. El anticuerpo predominante sigue siendo anti NMDA. En relación a tratamiento y población estudiada se administró tratamiento de primera línea con predominio de uso de inmunoglobulina y solo un tercera parte el uso de ciclofosfamida, por lo que resulta de interés en otro estudio valoración de evolución y respuesta a tratamiento.

MARCO TEORICO

INTRODUCCIÓN

La encefalitis aguda es un trastorno neurológico severo que se desarrolla como una encefalopatía rápidamente progresiva (generalmente en menos de 6 semanas) causada por inflamación cerebral. ⁽¹⁾ La encefalitis autoinmune (EA) comprende un grupo de trastornos inflamatorios no infecciosos del parénquima cerebral mediados por mecanismos inmunitarios que a menudo afectan a la sustancia gris cortical o profunda con o sin afectación de la sustancia blanca, las meninges o la médula espinal. ⁽⁵⁾

Los anticuerpos onconeuronales clásicos se dirigen contra agentes neuronales intracelulares pero recientemente, un grupo nuevo de anticuerpos contra la superficie celular neuronal y antígenos sinápticos asociados a diversos síndromes, se ha descubierto. Los síndromes en este grupo se pueden tratar con éxito con inmunoterapia y a menudo no se asocian con tumores subyacentes. ⁽⁶⁾

Los niños con encefalitis autoinmune (EA) se presentan con inicio agudo o subagudo de síntomas neuropsiquiátricos debido a una inmunorespuesta anormal subyacente del sistema nervioso central (SNC). ⁽⁷⁾

Un número de diversos anticuerpos se han descrito en niños con el EA. Actualmente, los auto anticuerpos más comunes en niños se dirigen al receptor de N-metil-D-aspartato (NMDAR), la glicoproteína de oligodendrocitos de mielina (MOG) y la descarboxilasa de ácido glutámico 65 (GAD65). También se reconoce

que no todos los niños con un fenotipo clínico de EA tienen un auto anticuerpo conocido. (7, 8, 9)

El diagnóstico es desafiante, especialmente en los niños debido a la complejidad de los cambios de comportamiento normales durante la infancia y la capacidad limitada de los niños más pequeños para describir sus síntomas. En comparación con los adultos, los niños pueden manifestar diferencias importantes en los síntomas, los hallazgos paraclínicos, las comorbilidades, la respuesta al tratamiento y el pronóstico. (7)

Hay una necesidad urgente de reconocer la EA pediátrico ya que el retardo en el inicio del tratamiento empeora el pronóstico y aumenta el riesgo de déficits neurocognitivos permanentes. (7)

EPIDEMIOLOGIA

PANORAMA ACTUAL EN PEDIATRIA

En los últimos años, un número cada vez mayor de anticuerpos contra la superficie neuronal o antígenos sinápticos se han reconocido por ejemplo el receptor N-metil-D-aspartato (NMDAR). Se ha demostrado que la mayoría de estos anticuerpos de superficie son probablemente patógenos y se cree que median formas de EA más sensibles a la inmunoterapia y tienen menos asociación con los tumores. (1,5)

El conocimiento del rápido avance de nuevos anticuerpos y de sus síndromes asociados ha creado un campo nuevo y cada vez mayor de la neurología autoinmune. Sin embargo, los avances en el laboratorio no han ido acompañados de avances en la práctica clínica, lo que ha generado una gran brecha de

conocimientos y muchas preguntas sin respuesta sobre el tratamiento agudo y a largo plazo de los EA. La heterogeneidad de la presentación de la AE y los hallazgos en las pruebas auxiliares dificultan los ensayos clínicos a gran escala y limitan la calidad de la evidencia detrás del tratamiento de la AE. ^(1,5)

CRITERIOS DIAGNOSTICOS

El diagnóstico clínico puede ser desafiante. Inicialmente, los síntomas de diferentes tipos de EA pueden sobreponerse. Ocasionalmente, las combinaciones de cefalea, hipertermia leve y pleocitosis en LCR también pueden inducir al error en el tratamiento antiviral empírico o antibiótico hasta que se completen los resultados de la encefalitis infecciosa, o el diagnóstico se retrase por el parecido con enfermedades psiquiátricas. ⁽⁶⁾

El diagnóstico diferencial más importante a eliminar es encefalitis infecciosa. Si la sospecha clínica es alta, se debe volver a realizar una PCR inicialmente negativa (por ejemplo, la PCR por VHS puede ser negativa cuando se realiza dentro de las 24 h de su inicio) ^(1,6)

Otros diagnósticos diferenciales incluyen encefalopatías metabólicas o endocrinas, trastornos psiquiátricos, síndrome neuroléptico maligno y enfermedades reumáticas (síndrome de Sjögren o lupus) ^(6,10).

Los criterios diagnósticos del Consorcio Internacional de Encefalitis 2013 para la encefalitis de etiología presuntamente infecciosa o autoinmune requieren que los pacientes tengan un estado mental alterado que dure más de 24 horas sin que se haya identificado una causa alternativa. La confirmación de este diagnóstico

requiere por lo menos 3 criterios menores, incluyendo fiebre en el plazo de 72 horas de presentación; resultados neurológicos focales del nuevo inicio; Leucocitosis de líquido cefalorraquídeo (LCR), anormalidad aguda en neuroimagen sugestiva de encefalitis; o anormalidades de EEG consistentes de encefalitis. Estos criterios no distinguen autoinmune de encefalitis infecciosa. (7,11)

Más recientemente, un grupo internacional desarrolló los criterios de diagnóstico para el diagnóstico temprano de EA en los adultos, que requieren inicio subagudo de menos de 3 meses, déficits de la memoria de trabajo, de estado mental alterado, o de síntomas psiquiátricos; por lo menos uno del siguiente: nuevos resultados focales del SNC, crisis epilépticas no explicados por un desorden preexistente, pleocitosis de LCR, y/o características de MRI sugestivas de encefalitis; y exclusión razonable de causas alternativas. Los síndromes neurológicos específicos incluyendo encefalitis límbica, encefalitis anti-NMDAR, y EA autoanticuerpo-negativo. (1)

Los siguientes síntomas sugieren una encefalitis autoinmune "probable" antes de la detección de anticuerpos:

1. Inicio subagudo (generalmente dentro de algunas semanas, pero menos de 3 meses) con el cambio en personalidad o alteración del estado de alerta y de síntomas que sugieren la implicación del sistema límbico incluyendo déficits de la memoria de trabajo, síntomas psiquiátricos y crisis epilépticas.
2. Al menos uno de los siguientes:
 - Un nuevo evento clínico focal del SNC
 - EEG con actividad epiléptica o de onda lenta
 - Pleocitosis del LCR
 - Hallazgos de resonancia magnética sugestivos de encefalitis: Señal hiperintensa en T2 /FLAIR altamente restringida a uno o ambos lóbulos

temporales mediales o en áreas multifocales que involucran sustancia gris o blanca compatible con desmielinización o inflamación.

3. Exclusión razonable de causas alternativas. (1,12,13)

Los siguientes criterios de diagnóstico han sido revisados y actualizados por un panel de expertos en encefalitis autoinmune y deben guiar a los médicos a realizar un diagnóstico temprano, que no depende del estado de los autoanticuerpos. Para clasificar aún más el subtipo con comorbilidades, la asociación de malignidad y el pronóstico de los autoanticuerpos siguen siendo cruciales. (6)

CUADRO CLINICO

Típicamente, los niños con EA son previamente sanos y su presentación son síntomas neuropsiquiátricos de inicio rápido. Los síntomas prodrómicos, incluida la fiebre, ocurren en más del 50% de los pacientes. Entre el inicio de la enfermedad y el inicio de la terapia, los síntomas generalmente persisten con el tiempo. Esto distingue la EA del síndrome neuropsiquiátrico pediátrico de inicio agudo (CACEROLOS), donde los pacientes experimentan a menudo un curso remitente-recidivante con progresión rápida a la severidad máxima del síntoma y vuelta rápida a la función anterior durante horas o días, a veces sin terapia. (7)

Las manifestaciones neurológicas son el estado de consciencia alterado, confusión, sueño perturbado, desordenes de movimiento y crisis epilépticas. Las crisis epilépticas son las característica más comunes y pueden ser la manifestación predominante, pueden ser focales o generalizadas y a menudo son multifocales. Más de un tercio de los pacientes tienen movimientos anormales, como ataxia,

corea, distonía, mioclono o temblor. Tanto las crisis epilépticas como los trastornos del movimiento pueden ser altamente refractarios a los tratamientos estándar. Se observa cierto grado de deterioro cognitivo en la inmensa mayoría de los pacientes con EA y se considera un síntoma cardinal. ⁽⁷⁾

La evaluación de los déficits de memoria en los niños pequeños puede ser un desafío; sin embargo, la regresión del desarrollo, la pérdida del lenguaje o las alteraciones del habla pueden presentarse en pacientes pediátricos ⁽⁷⁾

Los cambios de comportamiento, como los comportamientos repetitivos o estereotipados, la irritabilidad, la hiperactividad, la hipersexualidad, el insomnio y los arrebatos de ira, son comunes en el paciente pediátrico. Los síntomas psiquiátricos pueden variar desde cambios de humor y cambios leves de personalidad hasta psicosis fulminante y ocurren en más del 50% de los pacientes. ⁽⁴⁾

De acuerdo con lo reportado por Thaís Armangue y Cols (2013) en una revisión de datos clínicos, seguimiento a largo plazo y estudios inmunológicos en 20 pacientes pediátricos con encefalitis del receptor del anti-N-metilico-D-aspartato (NMDAR) se reportó que la edad mediana de los pacientes era 13 años (8 meses-18 años), 70% eran femeninos. En 12 pacientes (60%) los síntomas iniciales eran neurológicos, generalmente discinesias o crisis epilépticas, y en el otro 40% psiquiátricos. Al mes de la enfermedad, todos los pacientes tenían movimientos involuntarios y alteraciones del comportamiento y del discurso. Posterior al tratamiento y seguimiento a mediano plazo durante 17.5 meses, el 85% tenía recuperación substancial y 10% déficit moderado o severo. ⁽³⁾

Nicole R. Florance y Cols. Informaron sobre las características clínicas de la encefalitis anti NMDAR, se analizaron 81 pacientes con encefalitis autoinmune de los cuales 32 (40%) eran menores de 18 años. Los síntomas prodrómicos tales como fiebre, dolor de cabeza, síntomas respiratorios superiores, vomito, o diarrea fueron observados en el 48% de pacientes. Veintiocho pacientes presentaron cambios de humor, comportamiento, o de la personalidad. Además de síntomas psiquiátricos, seis pacientes tenían crisis epilépticas tempranas, y tres tenían hipersomnias, enuresis, dolor del miembro, entumecimiento o discinesias. La mayoría de los pacientes llegaron a ser cada vez más ansiosos o agitados, a veces combativos y paranoicos, risas y llanto inadecuado, y la reducción progresiva del discurso. Las alucinaciones visuales o auditivas eran comunes. En el momento de la admisión, 17 pacientes tenían problemas graves del habla, incluida la reducción de la producción verbal o mutismo, murmullos o perseverancia. Durante el curso de la enfermedad el 77% de pacientes desarrollaron crisis epilépticas y el 84% desórdenes de movimiento, el 86% presentó inestabilidad autonómica predominantemente taquicardia, hipertermia e hipertensión. El 23% requirió intubación por hipoventilación central. ⁽⁴⁾

En una revisión sistemática de Encefalitis autoinmune en América Latina por Gabriel de Albuquerque Vasconcelos y Cols que incluyó 379 pacientes se reportó que los pacientes con encefalitis anti-NMDA eran en su mayoría niños y adolescentes < 18 años (73,81%), la mayoría tenía algún síntoma psiquiátrico en la presentación inicial (N = 102; 67,11%), principalmente agitación psicomotora e irritabilidad. Los casos asociados con desencadenantes conocidos se debieron a la infección por el virus

de Epstein-Barr (1 caso en Brasil), la infección por el virus chikungunya (1 caso en Brasil), la infección por micoplasma (5 casos en Argentina), la infección por el virus del herpes humano 7 (5 casos en México), la infección por el virus del herpes humano 6 (1 caso en México) y la infección por varicela-zóster (1 caso en Costa Rica y 2 casos en Chile) .⁽⁷⁾

Los niños con EA probablemente difieren de los adultos en sus presentaciones clínicas debido a la evolución de los circuitos neuronales, la cantidad de neurorreceptores y la mielinización durante el desarrollo normal. Los niños con EA son más propensos a presentar síntomas neuropsiquiátricos multifocales, en lugar de síndromes clínicos aislados. Los niños con encefalitis asociada a anti-NMDAR tienen más probabilidades de presentar anomalías del movimiento, agitación, insomnio, crisis epilépticas, déficits del habla, ataxia y/o hemiparesia, mientras que los déficits de memoria, las manifestaciones psiquiátricas y la hipoventilación central son más comunes en adultos con el mismo anticuerpo.⁽⁷⁾

SÍNDROMES CLÍNICOS CARACTERÍSTICOS

Anticuerpos contra los antígenos neuronales de la superficie celular. El prototipo de encefalitis mejor reconocido es el subtipo NMDA-R. Alrededor del 80% de los pacientes son jóvenes y del sexo femenino (mediana de 20 años). Por lo general, los síntomas surgen en etapas. Los pacientes desarrollan generalmente síntomas prodrómicos virus-like, con dolores de cabeza, letargo y fiebre, seguidos por cambios de comportamiento progresivos, déficits de memoria, confusión, y psicosis en el plazo de 2 semanas.^(10,14)

Esto progresa a problemas del lenguaje, crisis epilépticas, una serie de trastornos del movimiento y, eventualmente, la encefalopatía global y la desregulación de las funciones autonómicas pueden ocurrir, con complicaciones graves como hipertermia, arritmias cardíacas, inestabilidad de la presión arterial o coma (debido a la disminución de la influencia NMDA-R en el tronco encefálico), que requieren el manejo de la unidad de cuidados intensivos. Los tumores se pueden encontrar en una tercera parte de los pacientes. Las mujeres en edad reproductiva se ven afectadas principalmente debido a un teratoma ovárico, mientras que, en los ancianos, es más a menudo un carcinoma. Dependiendo del diagnóstico temprano, el comienzo del tratamiento completo y el tiempo hasta la extirpación del tumor, la recuperación completa generalmente toma hasta 18 meses. ⁽¹⁴⁾.

La encefalitis anti-AMPA-R (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) típicamente progresa rápidamente. Los pacientes tienen un alto riesgo de tumores subyacentes (pulmón, mama o timo). La inmunoterapia es a menudo exitosa inicialmente, pero las recaídas ocurren con frecuencia ⁽⁶⁾.

La encefalitis anti-GABA_B presenta crisis epilépticas tempranas y frecuentes o estado epiléptico. Algunos pacientes pudieron también exhibir la ataxia y síndrome opsoclonus-mioclono. El síndrome suele responder bien a la inmunoterapia ⁽⁶⁾.

La encefalitis asociada a anticuerpos dirigidos contra la proteína 1 inactivada del glioma rica en leucina (LGI-1) son hipernatremia y disturbio del sueño con movimientos oculares rápidos. Antes del síndrome de la encefalitis, los pacientes tienen con frecuencia crisis epilépticas focales distónicas faciobraquiales. A menudo son refractarias al tratamiento antiepiléptico, pero mejoran con inmunoterapia,

responden más rápidamente al principio de la inmunoterapia, aunque el resultado a largo plazo tiende a ser menos favorable. Los tumores asociados son carcinoma bronquial y timoma. ^(6,15)

La encefalitis de anticuerpo GABA tiene un alto riesgo de crisis epilépticas graves y a menudo estado epiléptico intratable, que requiere coma farmacológicamente inducido. La RMN a menudo muestra lesiones hiperintensas fuera del sistema límbico, en contraste con todas las demás formas ^(6,16)

La encefalitis contra el receptor metabotrópico de glutamato5 (mGLUR5) se han encontrado en pacientes con linfoma de Hodgkin y síndrome de Ofelia (encefalitis límbica con déficits de memoria predominantes) y los anticuerpos contra mGLUR1 en ataxia cerebelosa. La inmunoterapia es a menudo exitosa y se logran recuperaciones completas ^(6,17).

AIE asociado a anticuerpos contra antígenos intracelulares

Este grupo incluye los anticuerpos onconeuronales clásicos (por ejemplo, anti-Hu, Ri, Yo, Ma2/Ta y Amphiphysin) con sus síndromes bien caracterizados. ⁽⁶⁾

Los títulos altos del anticuerpo contra GAD65, un antígeno intracelular no-paraneoplásico, se asocian a diversos síntomas neurológicos incluyendo encefalitis límbica, crisis epilépticas y ataxia cerebelosa. También son comunes en el síndrome de la persona rígida. Por lo general, no hay un tumor subyacente. Los títulos bajos de anticuerpos GAD también pueden ocurrir en pacientes sanos y en hasta el 80% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ^(1,6).

HERRAMIENTAS DE DIAGNÓSTICO

Los mecanismos fisiopatológicos y las características clínicas son cada vez más reconocidos e indican disfunción del hipocampo en la mayoría de estos síndromes.

(18)

Las encefalitis autoinmunes se manifiestan con una amplia gama de síntomas y características de neuroimagen. (19)

En pacientes con encefalitis límbica paraneoplásica, se observaron en la mayoría de los pacientes lesiones hiperintensas T2 uni o bilaterales en los lóbulos temporales mediales, incluido el hipocampo y fueron acompañados de alteraciones extra límbicas cortical y subcortical hasta en un 40%. (18)

Se observó en el 15-25% de los pacientes realce de contraste con gadolinio como indicador de un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, en pacientes con anticuerpos onconeuronales, inicialmente se observó edema de las estructuras del lóbulo temporal medial y seguido de atrofia progresiva, mientras que hiperintensidad persistió en la mayoría de los pacientes. Esta atrofia posinflamatoria del hipocampo contribuye al deterioro persistente de la memoria y a la discapacidad neurológica observada en la enfermedad crónica. La tomografía por emisión de positrones (PET) aumenta significativamente la sensibilidad a las anomalías en los límites límbicos y puede mostrar hipo o hipermetabolismo incluso en casos temporales de apariencia normal. La FDG-PET muestra con más frecuencia anomalías extralímbicas (principalmente hipermetabolismo) en el tronco encefálico, el cerebelo o la corteza cerebral. (19)

La encefalitis del anticuerpo del receptor de NMDA suele afectar a mujeres jóvenes y se asocia con un teratoma de ovario en 40 a 60% de pacientes. ⁽¹⁹⁾

La mayoría de los pacientes con encefalitis NMDAr (66%) tienen hallazgos normales de imágenes de RMN cerebral, y el 44% restante tiene una amplia variación en la distribución y el grado de los cambios de señal hiperintensa T2-FLAIR en todo el cerebro. ⁽²⁰⁾

Los estudios de cohorte informaron anomalías en la resonancia magnética solo en 23–50% de los pacientes. Pueden involucrar el frontal, parietal y corteza temporal medial, pero también se ha informado que afecta la circunvolución del cíngulo, cerebelo y tronco encefálico. Cambios en las imágenes de los ganglios basales se observaron en un hombre de 21 años de edad con señal hiperintensa en T2 y FLAIR y FDG-PET con hipometabolismo de la cabeza caudada y núcleos lenticulares. Estas alteraciones de la señal de resonancia magnética fueron, entre otros síntomas, asociados con bradicinesia y disartria y se resolvió después de la inmunoterapia. En otro paciente la necrosis estriatal progresiva fue documentado. ⁽¹⁹⁾

El EEG es altamente sensible y rara vez normal en la encefalitis. Los criterios diagnósticos recientemente introducidos para la encefalitis autoinmune incluyeron convulsiones de nueva aparición en los primeros pasos del algoritmo, pero aún no incorporaron los hallazgos del EEG. ⁽²⁰⁾

Los hallazgos de EEG en el contexto de la encefalitis autoinmune van desde la desaceleración generalizada y la disfunción en la mayoría de los casos hasta los

hallazgos distintivos en algunas etiologías. Los criterios reconocen que el EEG puede ocasionalmente detectar patrones que son únicos para ciertas formas de encefalitis. Un patrón electrográfico llamado "cepillo delta extremo" se encuentra en casi el 30% de los casos de encefalitis NMDA, y aunque la especificidad real aún no se determina con precisión, se cree que este patrón tiene un valor pronóstico. ⁽²⁰⁾

El EEG característico en el anti-N-metil-D-aspartato AE, denominado cepillo delta extremo, identificado como actividad delta rítmica generalizada más actividad rápida ⁽²¹⁾

TRATAMIENTO

El tratamiento de encefalitis autoinmune tiene como objetivo detener los procesos inmunológicos causantes de la enfermedad y tratar las secuelas de la encefalitis. Las neoplasias malignas existentes deben eliminarse y tratarse adecuadamente lo antes posible para eliminar el "antígeno" causante. Hay 2 objetivos principales en el tratamiento de la encefalitis autoinmune: ⁽²²⁾ disminuir la inflamación y controlar los síntomas de la enfermedad para minimizar las lesiones en curso. ⁽²³⁾ Es importantísimo recalcar el hecho que el tratamiento no es específico para las características o el subtipo de encefalitis autoinmune. ⁽²⁴⁾

TERAPIA DE PRIMERA LÍNEA

La terapia de primera línea consiste en corticosteroides más inmunoglobulina IV (IgIV) y/o plasmaféresis/inmunoadsorción, que en conjunto se le conoce como inmunoterapia. ⁽²⁵⁾ Se recomienda iniciar la terapia de primera línea una vez que se establece un diagnóstico de encefalitis probable, dada la gravedad de la encefalitis

autoinmune. Los resultados posteriores a las inmunoterapias son generalmente buenos, independientemente de la identificación de los autoanticuerpos. ^(23,26)

Los resultados se reflejan en buenos resultados neurológicos en la mayoría de niños. Se recomienda iniciar la inmunomodulación después de descartar causas infecciosas comunes. ^(23,24) El tiempo de recuperación es variable. Algunos pacientes requieren 18 meses o más para mostrar recuperación. ⁽²³⁾

Corticosteroides

Los corticosteroides se unen a los receptores de glucocorticoides intracelulares y suprimen la transcripción de múltiples genes proinflamatorios que codifican citoquinas, quimioquinas, moléculas de adhesión, enzimas inflamatorias, receptores y proteínas. Si bien es evidente a partir de las observaciones de la última década que los corticosteroides tienen efectos terapéuticos en los casos de encefalitis autoinmune, hay varias cuestiones que deben tenerse en cuenta en su uso. En primer lugar, la diferenciación entre encefalitis autoinmune y encefalitis infecciosa suele ser difícil en la fase aguda, lo que suele retrasar el inicio del tratamiento con corticoides. En segundo lugar, la reducción del número de células B circulantes por los glucocorticoides es mucho menor que la de las células T, y el efecto sobre el título de anticuerpos séricos también es limitado. En tercer lugar, junto con diversas complicaciones médicas, los corticosteroides pueden inducir o agravar síntomas psiquiátricos asociados con encefalitis autoinmune, como depresión, insomnio, agitación y psicosis. Los estudios clínicos y experimentales también indican los efectos neurotóxicos de los corticosteroides y su potencial para inducir la neurodegeneración tras la exposición crónica. ⁽²⁸⁻³¹⁾ Como efectos adversos se han

reportado: Diabetes, aumento del riesgo de infección, osteoporosis, cambios de comportamiento y estado de ánimo, necrosis avascular (cadera u otras articulaciones), aumento de peso, miopatía, úlceras gastrointestinales. ⁽³²⁾

Inmunoglobulina (IgIV)

La IgIV es un producto sanguíneo extraído de la reserva de plasma recolectada de más de mil donantes. La IgIV proporciona anticuerpos contra una amplia gama de patógenos y se utiliza para proporcionar inmunidad pasiva a los pacientes con inmunodeficiencia. La IgIV se puede usar como monoterapia en el tratamiento de la encefalitis autoinmune, pero se usa más a menudo después o en combinación con esteroides en dosis altas, o con PLEX, rituximab u otros agentes inmunoterapéuticos. IgIV tiene un mejor perfil de efectos secundarios que los corticosteroides y es más conveniente y rentable en comparación con PLEX. ^(31,28) Sin embargo, su eficacia comparable a la de otros agentes de primera línea y su beneficio clínico como terapia complementaria aún no se han establecido claramente. ^(25,30)

Recambio de plasma e inmunoadsorción

El recambio de plasma elimina eficazmente los autoanticuerpos y otras sustancias patológicas del plasma. El recambio de plasma también altera el sistema inmunitario al cambiar el número de linfocitos y su distribución, la función de las células T supresoras y los fenotipos de las células T colaboradoras. ^(28,29) Además, el recambio de plasma aumenta la proliferación de células productoras de anticuerpos y esto podría aumentar la susceptibilidad de estas células a los agentes

inmunosupresores y quimioterapéuticos. La inmunoadsorción es una forma refinada de recambio de plasma que permite la eliminación selectiva de Igs del plasma separado. Estudios recientes han demostrado que la inmunoadsorción podría ser una modalidad terapéutica eficaz como parte de la inmunoterapia de primera línea. (30,31)

En comparación con el recambio de plasma, la inmunoadsorción permite una eliminación de proteínas más específica y evita las desventajas de la sustitución del plasma (p. ej., riesgo de infección o reacciones alérgicas) y el impacto en la coagulación. Todos los factores de coagulación se reducen significativamente en un 50-70% después de recambio de plasma, mientras que después de la inmunoadsorción, los factores individuales no se reducen o solo se reducen moderadamente. Los efectos secundarios documentados de la inmunoadsorción son inespecíficos y relacionados con las vías intravenosas. (25)

TERAPIA DE SEGUNDA LÍNEA

Los pacientes con encefalitis autoinmune que no mejoran después de 10 a 14 días deben recibir tratamientos de segunda línea como rituximab o ciclofosfamida, o ambos. (32,33)

Rituximab

Rituximab es un anticuerpo monoclonal parcialmente humanizado dirigido contra CD20, una glicoproteína que se encuentra principalmente en la superficie de las células B. Se usa ampliamente para tratar diversos trastornos autoinmunes y parece ser eficaz en varios trastornos autoinmunes del SNC y del sistema nervioso

periférico. El rituximab agota las células B naïve y de memoria a través de la toxicidad celular mediada por anticuerpos, la activación del complemento y la inducción de la apoptosis. La terapia con rituximab aumenta el riesgo de reactivación de infecciones virales crónicas como la hepatitis B, y se deben considerar pruebas de detección serológicas antes de iniciar el tratamiento. ^(28, 31)

Debido a su perfil de seguridad relativamente favorable, rituximab se usa con más frecuencia como monoterapia en niños. ⁽³⁴⁾ Sin embargo, se han descrito como eventos adversos: Reacciones a la infusión, aumento del riesgo infeccioso, riesgo cardiovascular, reacciones mucocutáneas, ALT elevada, perforación gastrointestinal, edema, hipertensión, fiebre, fatiga, escalofríos, dolor de cabeza, insomnio, erupción cutánea, prurito, náuseas, diarrea, aumento de peso. ⁽³²⁾

Ciclofosfamida

La ciclofosfamida es un agente alquilante que inhibe la proliferación celular y afecta tanto a las células B como a las T. Junto con el rituximab. Es un agente quimioterapéutico ampliamente utilizado, así como un inmunosupresor para enfermedades renales y reumatológicas graves o potencialmente mortales, como vasculitis asociada a ANCA, nefritis lúpica y otras vasculitis sistémicas. Se trata de un agente de segunda línea en el tratamiento de encefalitis autoinmune. Sus efectos secundarios potencialmente graves, como mielosupresión, infertilidad, cistitis hemorrágica y un mayor riesgo de malignidad, reducen la prioridad de su uso. Sin embargo, su bajo costo (comparado con rituximab), la supresión directa de la proliferación de linfocitos (a diferencia de los agentes de primera línea) y la mayor

experiencia clínica acumulada de su uso (comparado con los agentes inmunoterapéuticos actualmente no incluidos en primera o segunda línea) contribuyen a la justificación de su uso en casos refractarios. ^(28,31) Se han reportado como eventos adversos: Toxicidad de la médula ósea, cistitis hemorrágica, infertilidad, mayor riesgo de infección, cardiotoxicidad, mayor riesgo de neoplasias malignas secundarias, alopecia, náuseas y vómitos, enfermedad hepática venooclusiva, neumonitis. ⁽³²⁾

Terapia alternativa

Tocilizumab

La interleucina-6 (IL-6) es una citocina proinflamatoria con efectos pleotróficos en una amplia gama de células, incluidos los neutrófilos, las células T, las células B y las células plasmáticas. IL-6 es un mediador clave en la supervivencia de plasmablastos y células plasmáticas. Los plasmablastos producen altos niveles de IL-6, que es esencial para inducir las células T auxiliares foliculares. Estos, a su vez, son esenciales para la producción de células plasmáticas de larga vida. Por lo tanto, la IL-6 es una citocina clave para la diferenciación y supervivencia de las células plasmáticas. ⁽³¹⁾ Aunque la IL-6 no tiene un papel establecido en la patogenia de la encefalitis autoinmune, la IL-6 en LCR está elevada en la mayoría de los niños con encefalitis, incluida la encefalitis anti-NMDAR y la enfermedad asociada con anticuerpos MOG. ⁽³²⁾

Se descubrió que el tocilizumab, un inhibidor de la IL-6, es eficaz para el tratamiento en niños, aunque se debe tener especial cuidado en el control de los recuentos de células, las enzimas hepáticas y los lípidos para prevenir la toxicidad. ⁽³¹⁾ Los

eventos adversos de su uso incluyen: Reacciones a la infusión, aumento del riesgo de infección, toxicidad hepática, trombocitopenia, neutropenia, elevación de lípidos, perforación gastrointestinal, pancreatitis. ⁽³²⁾

Interleucina-2

Las dosis bajas de interleucina-2 (IL-2) activan preferentemente las células T reguladoras, mientras que las dosis altas activan preferentemente las células T efectoras CD8+. Existe un interés creciente en el uso de dosis bajas de IL-2 para tratar una amplia variedad de enfermedades autoinmunes, incluida la encefalitis autoinmune. Los efectos adversos incluyen eosinofilia, hipertiroidismo subclínico, neutropenia, intolerancia gastrointestinal y síntomas similares a los de la gripe. ⁽³¹⁾

Bortezomib

Las estrategias actuales de inmunoterapia en la encefalitis autoinmune carecen de eficacia sobre las células B productoras de anticuerpos y plasmáticas en las meninges y el compartimento del SNC. Con la intención de dirigirse más específicamente a las células productoras de auto anticuerpos, se han aplicado varias sustancias en pacientes individuales o se informaron en pequeñas series de casos. ⁽³⁵⁾

El sistema ubiquitina-proteosoma es importante para el mantenimiento de la homeostasis celular al controlar la degradación de proteínas intracelulares. Los inhibidores del proteasoma tienen una amplia gama de efectos sobre muchas células del sistema inmunitario, pero son especialmente potentes contra las células

plasmáticas. Varios inhibidores del proteasoma están aprobados, pero hasta la fecha, solo se ha utilizado bortezomib para tratar encefalitis autoinmune refractarios a la terapia de primera y segunda línea. Una lista parcial de los efectos adversos de bortezomib incluye infecciones, intolerancia gastrointestinal, neuropatías periféricas y citopenias. (29, 31,32)

Agentes ahorradores de corticoides

Los inmunosupresores orales como la azatioprina o el micofenolato de mofetilo se pueden usar como agentes ahorradores de esteroides y tratamientos a largo plazo para las personas con enfermedad recidivante. (36)

Micofenolato mofetilo y azatioprina

Aunque rituximab y ciclofosfamida son los agentes de segunda línea más utilizados, los agentes orales Micofenolato mofetilo (MMF) o Azatioprina (AZA) también pueden ser útiles. Se ha reportado que estos medicamentos pueden ser útiles para los pacientes que han tenido beneficios significativos con la terapia de primera línea pero que no pueden reducir gradualmente los esteroides intravenosos y/o la IgIV sin recaer. Conceptualmente, son beneficiosos en la enfermedad con anticuerpos negativos, donde el papel de los anticuerpos frente a la inmunidad celular es menos claro. Además, se han usado estos agentes en pacientes que responden bien a rituximab, pero tienen una repoblación temprana de células B, como una estrategia para brindar cobertura adicional. (31)

Los efectos adversos de azatioprina son: Toxicidad de la médula ósea, aumento del riesgo de infección, toxicidad hepática, aumento del riesgo de malignidad,

reacciones de hipersensibilidad, náuseas / vómitos y diarrea, pancreatitis, miocarditis.

Mientras que para micofenolato de mofetilo se ha descrito: Toxicidad de la médula ósea (anemia, trombocitopenia, neutropenia), teratogenicidad, aumento del riesgo de infección, dolor abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, hipertensión, aumento del riesgo de malignidad. ⁽³²⁾

Manejo en tipos específicos de encefalitis autoinmune

Hay pocas recomendaciones de tratamiento específicas para las diversas formas de encefalitis autoinmune. Los anticuerpos contra antígenos intracelulares como la encefalitis GAD pueden beneficiarse de una inmunoterapia más intensa en el momento del diagnóstico porque estos anticuerpos están asociados con un proceso inflamatorio más destructivo que puede provocar lesiones extensas y deficiencias permanentes. La encefalopatía de Hashimoto es clásicamente muy sensible a los esteroides. La metilprednisolona IV se usa con mayor frecuencia, aunque también se informa prednisona oral. Dada la alta morbilidad asociada con las altas dosis diarias de esteroides orales, la metilprednisolona IV que se usa cada 2 a 4 semanas puede tolerarse mejor. ⁽²³⁾ Para la encefalitis por anticuerpos LGI1 se prefiere el tratamiento de primera línea con corticosteroides intravenosos u orales en dosis altas. Existe un umbral cada vez más bajo para el intercambio de plasma al inicio de la enfermedad, particularmente en pacientes con mayores grados de deterioro.

(20)

MANEJO DE SINTOMATOLOGÍA ADICIONAL

Debe administrarse un tratamiento sintomático junto con un tratamiento inmunosupresor. Los agentes sedantes se utilizan para inducir y mantener el sueño, aliviar la agitación y el desequilibrio emocional. Las benzodiazepinas, los antiepilépticos, la clonidina y el hidrato de cloral se utilizan comúnmente para este propósito. Es mejor evitar los neurolépticos debido a la alta incidencia de efectos adversos como rigidez y síndrome neuroléptico maligno. ⁽³⁸⁾

Manejo de la psicosis

A menudo, se requieren benzodiazepinas en grandes dosis para lograr una sedación adecuada. Muchos pacientes con encefalitis autoinmune necesitarán antipsicóticos para controlar la agitación y la psicosis. Una opción es evitar los agentes que reducen el umbral convulsivo (p. ej., clozapina y olanzapina) en pacientes con crisis epilépticas o que tienen un mayor riesgo de convulsiones (p. ej., pacientes con encefalitis límbica o cortical o que tienen descargas periódicas lateralizadas en el electroencefalograma. Los antipsicóticos que prolongan el intervalo QT (p. ej., ziprasidona y haloperidol intravenoso) deben usarse con precaución o evitarse en pacientes disautonómicos con bradicardia sintomática o bloqueo cardíaco. En la encefalitis por anticuerpos contra NMDAR, los pacientes pueden ser particularmente sensibles a los efectos secundarios extrapiramidales de los antipsicóticos y pueden experimentar un empeoramiento de la catatonía y otros movimientos involuntarios o incluso desarrollar síndrome neuroléptico maligno. ^(39,40)

Manejo de crisis epilépticas

Las crisis epilépticas pueden ser muy difíciles de controlar y con frecuencia se necesita un coma inducido farmacológicamente hasta que la enfermedad autoinmune remita. Hasta el momento, no hay evidencia de que un medicamento antiepiléptico sea más eficaz que otros. ⁽²⁵⁾ Además de la inmunoterapia, los pacientes con encefalitis autoinmune con crisis epilépticas clínicas o electrofisiológicas pueden requerir tratamiento con medicamentos antiepilépticos efectivos contra las crisis epilépticas focales. Sin embargo, en la encefalitis por anticuerpos inactivados por glioma rico en leucina-1 (LGI1), a pesar de que hay datos que muestran que los bloqueadores de los canales de sodio pueden ser los medicamentos antiepilépticos más eficaces, está muy claro que la inmunoterapia es mucho más eficaz que los medicamentos antiepilépticos en general. Los pacientes con estado epiléptico refractario de nueva aparición (NORSE, por sus siglas en inglés) requerirán coma inducido con midazolam, pentobarbital o propofol en una unidad de cuidados intensivos. Es posible que los pacientes no necesiten medicamentos antiepilépticos a largo plazo después de la resolución del ataque agudo. ⁽³⁹⁾

Manejo de los trastornos del movimiento

Los trastornos leves del movimiento en el contexto de encefalitis autoinmune no requieren una terapia sintomática específica, ya que pueden mejorar con la inmunoterapia sola. Los trastornos del movimiento graves, peligrosos o incapacitantes requerirán un tratamiento dirigido por la fenomenología. ⁽³⁹⁾

El manejo de los movimientos anormales puede incluir antiparkinsonianos como trihexifenidilo (iniciando dosis a 5 mg cada 24 horas, con un máximo de 15 mg/día); benzodiazepinas a dosis bajas (clonazepam, alprazolam, lorazepam con dosis de

0.1 mg/kg/día a 0.6 mg/kg/día); relajantes musculares del tipo baclofeno (iniciando a 10 mg/día con un máximo de 30 mg/día), los cuales pueden usarse hasta por 8 meses con la reducción gradual al mejorar la sintomatología. Recientemente, el uso de canabidiol ha dado buena respuesta para el uso de distonías y espasticidad, encontrándose mejoría de estos síntomas a los 180 días posterior del inicio del canabidiol, hasta en un 22% (pudiéndose iniciar dosis de 3 mg/k/día con progresión hasta 10 mg/k/día).⁽⁴⁰⁾

La distonía grave puede tratarse con anticolinérgicos o relajantes musculares (p. ej., trihexifenidilo, baclofeno, respectivamente); las mioclonías, el síndrome de la persona rígida y la encefalomiелitis progresiva con rigidez y mioclonías pueden tratarse con benzodiazepinas; la catatonía puede responder al lorazepam intravenoso y/o a la terapia electroconvulsiva, aunque se desconoce la tasa de recaída y el impacto cognitivo de esta última en pacientes con encefalitis autoinmune.⁽³⁹⁾

Pronóstico

La recuperación clínica suele ser un proceso de varias etapas que se produce en el orden inverso al desarrollo de los síntomas.⁽⁴¹⁾ Con un tratamiento temprano es más probable un mejor pronóstico, sin necesidad de ingreso en cuidados intensivos y encefalitis autoinmune no paraneoplásica. La respuesta al tratamiento y la tasa de recaída varían entre los pacientes con encefalitis autoinmune. La mitad de los pacientes con encefalitis anti-NMDAR fracasan en la inmunoterapia inicial y pueden requerir opciones de tratamiento de segunda línea, con recaídas en el 12%. Las recaídas pueden ocurrir en el 31% de los pacientes con encefalitis anti-LGI1 y en el 10% de aquellos con encefalitis anti-CASPR2, a veces años después del primer

episodio. Aproximadamente el 33% de los pacientes con encefalitis anti-LGI1 quedan discapacitados, principalmente debido a problemas de memoria ⁽³³⁾

Tabla 1: Resumen del tratamiento

Tratamiento	Régimen
Inmunoterapia de primera línea	
Metilprednisolona	1 g al día, durante 3-5 días
Inmunoglobulina intravenosa	2 g / kg durante 5 días (400 mg / kg / día)
Intercambio de plasma / inmunoadsorción	1 sesión cada dos días durante 5-7 ciclos
Inmunoterapia de segunda línea	
Infusión IV semanal de rituximab	375 mg / m ² durante 4 semanas
Ciclofosfamida	750 mg / m ² mensuales durante 3-6 meses
Terapia alternativa	
Tocilizumab	Inicialmente 4 mg / kg, seguido de un aumento mensual a 8 mg / kg según la respuesta clínica
Dosis bajas de interleucina-2 (aldesleucina)	1.5 millones de UI / día, 4 inyecciones subcutáneas con intervalo de 3 semanas
Agentes ahorradores de esteroides utilizados para la terapia de mantenimiento	
Azatioprina	Inicialmente 1-1.5 mg / kg una vez al día o dividido dos veces al día, objetivo 2-3 mg / kg / día
Micofenolato de mofetilo	Inicialmente 500 mg dos veces al día, objetivo 1000 mg dos veces al día

Tomado de: Shin YW, Lee ST, Park KI, et al. Treatment strategies for autoimmune encephalitis. Ther Adv Neurol Disord 2018; 11:1–19

JUSTIFICACIÓN

El diagnóstico inicial de encefalitis autoinmune puede ser desafiante ya que el espectro clínico de los diferentes tipos de EA pueden superponerse entre ellos, además del hecho de que la presentación clínica en niños difiere de los adultos, probablemente debido a la evolución de los circuitos neuronales, las densidades de neuro receptores y la mielinización durante el desarrollo normal. La mayoría de los estudios sobre encefalitis autoinmune se han realizado en países desarrollados y población adulta , cuyas variables sociodemográficas difieren de las de los países en vías de desarrollo y edad pediátrica, teniendo en cuenta que la necesidad urgente de reconocer la EA en el pediátrico porque los retardos del tratamiento empeoran el pronóstico y aumentan el riesgo de déficits neuro cognitivos permanentes, se justifica la conducción de una revisión bibliográfica para investigar particularidades en la presentación de la encefalitis autoinmune en esta población.

El avance rápido del conocimiento de nuevos anticuerpos y de sus síndromes asociados ha creado un campo nuevo y cada vez mayor de la neurología autoinmune. En edad pediátrica los anticuepos implicados más frecuentemente son anti NMDA, teniendo disponible el recurso para la detección de los mismos en nuestro centro de investigación, y al ser este un centro receptor de muestras de todo el país, resulta interesante conocer la evolución clínica y correlación con resultados inmunológicos.

En relación al tratamiento la respuesta inmunitaria a los agentes inmunoterapéuticos de primera línea (corticosteroides, inmunoglobulina intravenosa, recambio plasmático e inmunoadsorción) es regular, pero aproximadamente la mitad o más

de los pacientes reciben inmunoterapia de segunda línea (rituximab y ciclofosfamida). Una proporción pequeña pero significativa de pacientes son refractarios a todas las terapias de primera línea de segunda línea y requieren tratamiento adicional. Las investigaciones actuales han mostrado alternativas prometedoras sin embargo el bajo número absoluto de pacientes involucrados requiere más evidencia para establecer estrategias de tratamiento adicionales.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los últimos años, el cuadro clínico de la encefalitis autoinmune ha ganado importancia en neurología. El amplio espectro de síntomas y síndromes plantea un gran desafío para los médicos en el diagnóstico. El diagnóstico precoz y el inicio del tratamiento adecuado es el paso más relevante en el manejo de los pacientes. Durante los últimos años, los avances en neuroinmunología han dilucidado las bases fisiopatológicas y han mejorado los conceptos de tratamiento.

En los últimos años, la autoinmunidad se ha reconocido cada vez más como una causa importante de encefalitis. Ahora se conocen muchos anticuerpos diferentes que se dirigen a antígenos en la superficie neuronal, y algunos de ellos están asociados con presentaciones clínicas características, aunque también se reconocen casos seronegativos. La encefalitis autoinmune puede imitar otras afecciones, incluidos los trastornos psiquiátricos primarios, particularmente al comienzo de la enfermedad. Debido a que el tratamiento inmunológico temprano de la encefalitis autoinmune mejora los resultados del paciente y, de hecho, muchos se recuperan bien, es importante reconocer estos síndromes de inmediato con el fin de instaurar un tratamiento adecuado y de manera temprana en la evolución de la enfermedad.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuáles son las características clínicas de pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de encefalitis autoinmune atendidos en el Hospital de Pediatría de “Silvestre Frenk Freud” del Centro Médico Nacional (CMN) Siglo XXI?.

¿Cuáles son los esquemas terapéuticos utilizados en pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de encefalitis autoinmune atendidos en el Hospital de Pediatría de “Silvestre Frenk Freud” del Centro Médico Nacional (CMN) Siglo XXI?.

OBJETIVOS

Objetivos Generales

Describir las características clínicas de pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de encefalitis autoinmune atendidos en el Hospital de Pediatría de “Silvestre Frenk Freud” del Centro Médico Nacional (CMN) Siglo XXI.

Describir el tratamiento utilizado en pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de encefalitis autoinmune atendidos en el Hospital de Pediatría de “Silvestre Frenk Freud” del Centro Médico Nacional (CMN) Siglo XXI.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir la edad y sexo de pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de encefalitis autoinmune.
- Describir el cuadro clínico de pacientes en edad pediátrica con encefalitis autoinmune.
- Describir los hallazgos en estudios de neuroimagen de pacientes en edad pediátrica con diagnóstico encefalitis autoinmune.
- Describir los hallazgos electroencefalográficos de pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de encefalitis autoinmune.
- Determinar tipo de anticuerpos pacientes en edad pediátrica con diagnóstico encefalitis

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal descriptivo obteniendo los datos del expediente clínico físico y/o electrónico de pacientes que cumplieron criterios diagnósticos de EA y con resultado confirmatorio de anticuerpos en relación a EA procesados en la Unidad de Investigación en Enfermedades Neurológicas de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital de Especialidades, del Centro Médico Nacional (CMN) Siglo XXI.

LUGAR: El estudio se llevó a cabo en el Hospital de Pediatría de “Silvestre Frenk Freud” del Centro Médico Nacional (CMN) Siglo XXI.

DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO:

Diseño de estudio: Descriptivo, transversal.

UNIVERSO O POBLACION DE ESTUDIO

Pacientes de 0 a 18 años con diagnóstico de encefalitis autoinmune atendidos en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI del 2016 al 2022.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

Pacientes de ambos sexos de edad entre 0 y 18 años de edad

Pacientes con diagnóstico de encefalitis autoinmune que cuente con muestra positiva de anticuerpos relacionados a encefalitis autoinmune.

Pacientes que cuenten con expediente clínico completo.

Tipo de muestreo:

Se incluyeron todos los pacientes 0 a 18 años de quienes se obtuvieron resultados de anticuerpos positivos para encefalitis autoinmune realizados en la Unidad de Investigación en Enfermedades Neurológicas de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital de Especialidades, del Centro Médico Nacional (CMN) Siglo XXI, por lo que la probabilidad que tuvo la población de estudio de ser seleccionado no fue conocida y el muestreo se determinó como no probabilístico, por conveniencia. Los pacientes de estudio fueron reclutados de manera consecutiva y sin ceguedad.

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN
Sexo	Condición biológica de acuerdo a las características de genitales que puede ser masculinos y femeninos	Características físicas que distinguen al hombre de la mujer.	Cualitativa,	Nominal, dicotómica	1) Masculino 2) Femenino
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento	Número de años cumplidos de acuerdo a fecha de nacimiento	Cuantitativa	discreta	Numero entero positivo
Edad al diagnóstico	Tiempo cronológico transcurrido al diagnóstico	Intervalo cronológico en años cumplidos a partir de la fecha del diagnóstico.	Cuantitativa	discreta	Número entero positivo
Días de estancia hospitalaria	Numero de días que en promedio permanece un paciente hospitalizado.	Números de días de estancia hospitalaria consignados en expediente.	Cuantitativa	discreta	Numero enteros positivos
Espectro clínico					
Síntomas psiquiátricos	Hallazgos objetivos realizados por el médico que engloban una amplia gama de afecciones de la salud mental como trastornos que afectan el estado de ánimo, el pensamiento y el comportamiento.	Que completa criterios diagnósticos de acuerdo al Consorcio Internacional de Encefalitis 2013 que incluye trastorno del comportamiento, cambios de personalidad, agitación psicomotriz, psicosis.	Cualitativa	Nominal	1. Trastornos que afectan el estado de ánimo 2. Alteraciones conductuales (Agresividad, irritabilidad) 3. agitación psicomotriz 4. Alucinaciones visuales y/o auditivas 5. Ideas delirantes 6. ninguna

Alteraciones del habla	Hallazgos objetivos realizados por el médico que implican dificultades en la adquisición del lenguaje tanto a nivel de comprensión como de expresión oral	Que completa criterios diagnósticos de acuerdo al Consorcio Internacional de Encefalitis 2013 que incluye mutismo, reducción producción verbal, perseverancia.	Cualitativa	Nominal	1.Mutismo, 2.Reducción producción verbal 3.Perseverancia 4.Ninguno
Trastorno del movimiento	Grupo de trastornos en los que se deteriora la regulación de la actividad motora y se presentan alteraciones en la forma y la velocidad de los movimientos corporales, sin que se vean afectadas directamente la fuerza, la sensación o la función cerebelosa.	De acuerdo al Consorcio Internacional de Encefalitis 2013 que incluye corea, distonia, mioclonos o temblor.	Cualitativa	Nominal	1.Movimientos extra piramidales (disfonías, coreoatetosis, discinecias) 2.Ataxia 3.Rigidez 4.Temblor 5.Ninguna
Síndrome catatónico	Síndrome neuro psiquiátrico caracterizado por anomalías motoras, que se presentan en asociación con alteraciones en la consciencia, el afecto y el pensamiento.	De acuerdo a los criterios de Brush y Francis con dos signos positivos en los siguientes rubros: Emoción, Inmovilidad/estupor, mutismo, Llamativo, muecas, Postura/catalepsia, Ecopraxia/ecolalia, estereotipia, Manierismos, Verbigeración, rigidez,	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No

		negativismo, Flexibilidad cerosa			
Crisis epilépticas	Contracción intensa e involuntaria de los músculos del cuerpo, de origen patológico.	De acuerdo a la liga internacional de epilepsia 2017 , aparición transitoria de signos y / o síntomas debido a una actividad neuronal excesiva o sincrónica en el cerebro	Cualitativa	Nominal	1.Crisis inicio generalizado 2.Crisis de inicio focal 3. Estado epileptico 4.Ninguna
Hallazgos de EEG	Estudio de neurofisiología que se basa en el registro de la actividad bioeléctrica cerebral en condiciones basales de reposo, vigilia y sueño.	De acuerdo al Consorcio de encefalitis 2013 con hallazgos de EEG de presencia de entencimientos inespecíficos, ondas lentas y actividad epileptiforme.	Cualitativa	nominal	1.Lentificacio n focal hemisférica 2.Actividad delta-theta generalizada 3.Actividad epileptiforme focal 4. Actividad epileptiforme generalizada 5. Actividad epileptiforme focal secundariam ente generalizada 6. Sin alteraciones
Hallazgos de IRM	Resultado de imágenes obtenidas a través de radiación ionizante	De acuerdo al Consorcio de encefalitis 2013 con hallazgos en señal hiperintensa en T2 y FLAIR altamente restringida a uno o ambos lóbulos temproales mediales o areas multifocales que involucransustancia gris o blanca compatible con	Cualitativa	Nominal dicotomica	1. Señal hiperintensa en T2 y FLAIR altamente restringida a uno o ambos lóbulos temporales mediales

		desmielinización o inflamación.			2. Señal hiperintensa en T2 y FLAIR áreas multifocales que involucran sustancia gris o blanca compatible con desmielinización o inflamación. 3. Ninguna
Tratamiento	Conjunto de medios farmacológicos que se ponen en práctica para aliviar o curar una enfermedad	Las intervenciones registradas en expediente clínico	Cualitativa	ordinal	1.)Primera línea: Inmunoglobulina, esteroide, recambio de plasma. 2.)Segunda línea: Rituximab, ciclofosfamida 3.)Terapia alternativa: Azatioprina, micofenolato de mofetilo.
Tipo de anticuerpo	Proteína producida por el sistema inmunitario del organismo en forma de antígenos.	Reporte de resultados de anticuerpos en expediente clínico	Nominal	politémica	1.) Anti NMDA 2.)Antil GAD65 3.) Anti GLUR5 4.) Anti AMPA 5.) Anti LGI-1 6.) Anti GABA

ASPECTOS ÉTICOS.

Para realizar el presente proyecto de investigación hemos considerado las pautas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial en Helsinki, Finlandia en junio 1964 y enmendada por la 64ª Asamblea General, en Fortaleza, Brasil de octubre 2013; así como también la Ley General de Salud en el Título III, Capítulo III artículo 41bis, fracción II y el Título Quinto, Capítulo único, Artículo 100 y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en el Título II, Capítulo I, Artículos 13, 14, 16 y 17.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General en Salud en materia de la investigación, artículo 17, se considera un estudio sin riesgo, ya que solo se revisaron base de datos y expedientes.

La información obtenida será resguardada durante al menos 5 años de manera electrónica, por la investigadora responsable, la Dra. Araceli Reyes Cuayahuitl de manera confidencial y por separado, al igual que los resultados de sus pruebas clínicas, esto con la finalidad de garantizar su privacidad.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados no se dará información que pudiera revelar la identidad del paciente. La identidad será protegida mediante la asignación de un número consecutivo que utilizaremos para identificar los datos del paciente, utilizando ese número en lugar de su nombre.

El proyecto fue aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social, por medio de enmienda de la tesis con título “Características clínicas y epidemiológicas de las encefalitis en el Hospital de Pediatría CMN SXXI” con número de registro: **R-2017-3603-8**

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

RECURSOS HUMANOS

Se contó con la residente de neurología pediátrica Nayeli Orea Méndez y los asesores de tesis expertos en la materia; Dra Araceli Reyes Cuayahuitl, Neuróloga Pediatra, Neurofisiología clínica, asesora metodológica. Dra Sandra Orozco Suarez centro de investigación de enfermedades neurológicas hospital de especialidades CMN SIGLO XXI

RECURSOS FÍSICOS

Se contó con el apoyo de la Unidad de Investigación en Enfermedades Neurológicas de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAÉ) Hospital de Especialidades, del Centro Médico Nacional (CMN) Siglo XXI quien no ejerce ningún tipo de influencia sobre manejo y tratamiento de los pacientes.

RECURSOS MATERIALES

Se obtuvo la información de los expedientes clínicos de los pacientes para recabar la información, así como material de cómputo y material de papelería, programa estadístico.

FINANCIAMIENTO

No se requirió financiamiento ya que el hospital contaba con los recursos necesarios para la realización del proyecto de investigación, no se tomaron muestras de laboratorio ni se administró ningún tratamiento adicional al paciente. No se generaron gastos extras que corrieran a cargo de los investigadores.

FACTIBILIDAD

La Unidad de Investigación en Enfermedades Neurológicas de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) del Hospital de Especialidades, del Centro Médico Nacional (CMN) Siglo XXI cuenta con experiencia y certificación a nivel nacional al ser el principal receptor de muestras séricas y de LCR para detección de anticuerpos relacionados a encefalitis autoinmune en pacientes con sospecha clínica. Los pacientes seleccionados con diagnóstico de encefalitis autoinmune del hospital de pediatría Siglo XXI cuyas muestras tienen resultado positivo de anticuerpos cuentan con expediente completo físico y/o electrónico de donde se obtuvo la información. Por lo que se consideró que el número de pacientes requeridos para el estudio era factible.

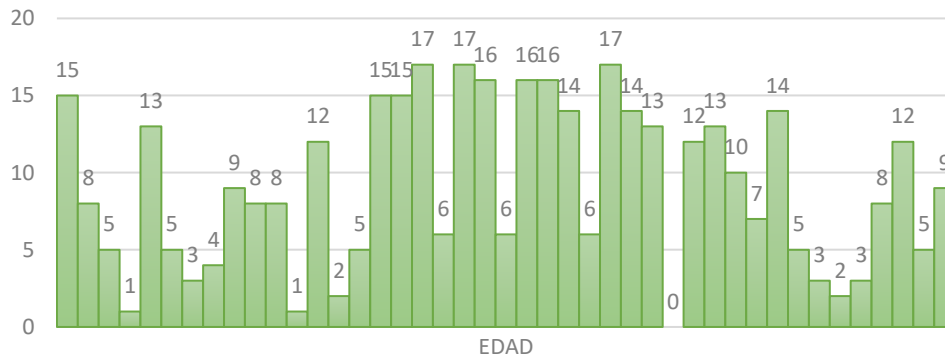
RESULTADOS

Se incluyeron 43 pacientes que recibieron atención en Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” centro médico nacional siglo XXI con diagnóstico de encefalitis autoinmune que cumplieron con los criterios de inclusión, encontrándose en un rango de edad de 1 a 17 años, con mediana de 8 años y cuya distribución de género fue 69.7% (n=30) mujeres y 30.2% (n=13) hombres.

Cuadro 1: Estadísticos descriptivos de la edad de los pacientes estudiados

	N	Mínimo	Máximo	Media	DS
Edad	43	0	17	9.07	5.239

Gráfica 1: Histograma de la edad de los pacientes estudiados



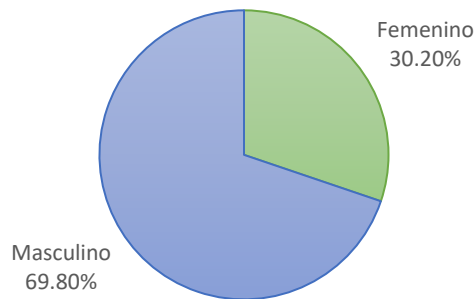
La edad de los pacientes presentó una media de 9.07 ± 5.23 años, con un mínimo de 0 años y un máximo de 17 años.

Cuadro 2: Distribución por sexo de los pacientes estudiados

	n	Porcentaje
--	---	------------

Femenino	30	69.8%
Masculino	13	30.2%
Total	43	100.0%

Gráfica 2: Distribución por sexo de los pacientes estudiados



La edad al diagnóstico presentó una media de 8.63 ± 5.27 años, con un mínimo de 0 años y un máximo de 17 años y el promedio de los días de estancia intrahospitalaria fue de 36.58 días, rango de 10 a 108 días.

Cuadro 3: Estadísticos descriptivos de la edad al diagnóstico y días de estancia intrahospitalaria. de los pacientes estudiados

	N	Mínimo	Máximo	Media	DS
Edad al diagnóstico	43	0	17	8.63	5.27
Días de estancia intrahospitalaria	43	10	108	36.58	20.561

Dentro de las manifestaciones clínicas de los pacientes con encefalitis autoinmune de manera frecuente se presentan las de tipo psiquiátrico, por lo que se decidió analizar este rubro de manera específica enumerando los síntomas psiquiátricos descritos en la literatura encontrando que el más frecuente fue alteraciones de tipo

conductual (agresividad) representando el 81.39% (n=35), seguido en orden descendente agitación psicomotriz en el 53.49% (n=23), los trastornos que afectan el estado de ánimo en el 34.88% (n=15), alucinaciones visuales y/o auditivas 20.93% (n=9) e ideas delirantes en 6.97% (n=3), como se muestra en el siguiente cuadro y gráfica.

Cuadro 5. Distribución por síntomas psiquiátricos de los pacientes estudiados

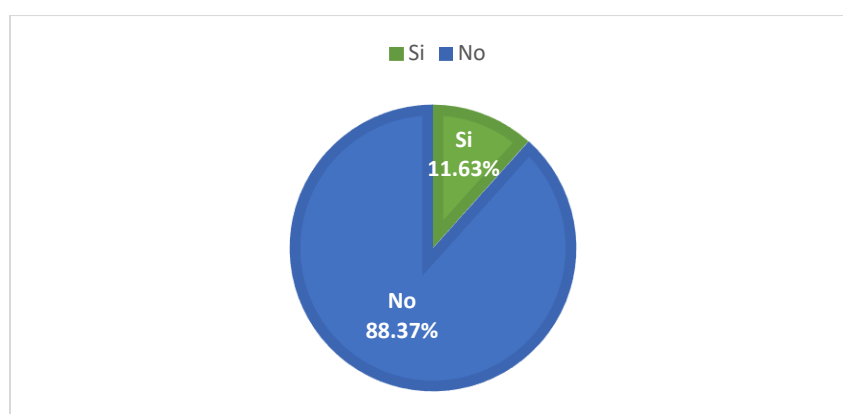
	n	Porcentaje
Trastornos que afectan el estado de ánimo	15	34.88%
Alteraciones conductuales (Agresividad)	35	81.39%
Agitación psicomotriz	23	53.49%
Alucinaciones visuales y/o auditivas	9	20.93%
Ideas delirantes	3	6.97%
Ninguno	0	0%

Gráfica 4. Distribución por síntomas psiquiátricos de los pacientes estudiados



Dependiendo la literatura consultada la catatonia se engloba dentro de las características clínicas de los pacientes con encefalitis autoinmune, incluso como marcador de gravedad y mayor frecuencia de recaídas principalmente cuando se encuentra relacionada a psicosis, pero, en la muestra obtenida se observó que el síndrome catatónico solo se presentó en el 11.63% (n=5).

Gráfica 6: Distribución por síndrome catatónico de los pacientes estudiados



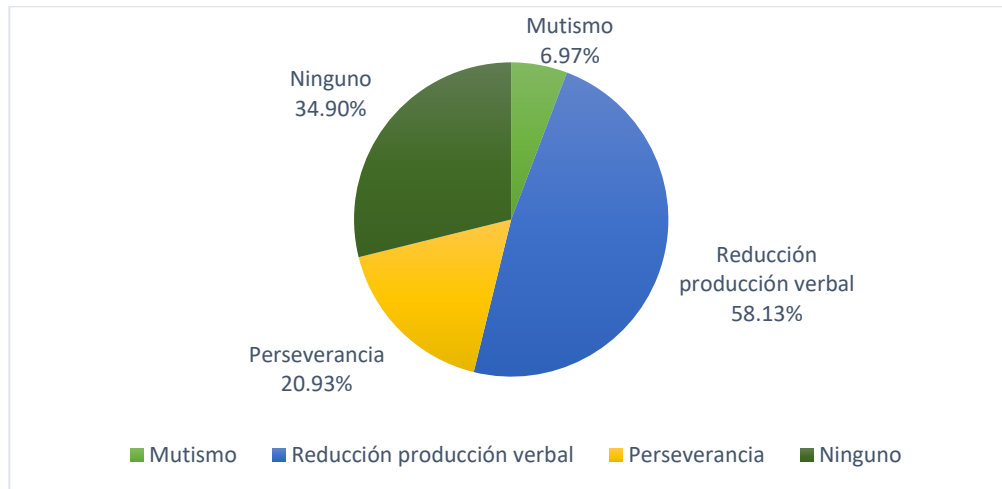
Otro síntoma predominante en los pacientes con encefalitis de origen autoinmune es la alteración del lenguaje en sus diferentes presentaciones en nuestra población se encontró que la reducción de la producción verbal se presentó en más de la mitad de los pacientes (58.13%, n=25) seguido en orden descendente por perseverancia 20.93% (n=9) y mutismo en 6.97% (n=3), aún así en el 20.93% (n=9) de los pacientes no se reportó ningún trastorno del lenguaje.

Cuadro 6: Distribución por alteraciones del habla de los pacientes estudiados

	n	Porcentaje
Mutismo	3	6.97%
Reducción producción verbal	25	58.13%
Perseverancia	9	20.93%

Ninguno	9	20.93%
---------	---	--------

Gráfica 5. Distribución por alteraciones del habla de los pacientes estudiados



La población pediátrica tiene particularidades en la presentación clínica, en la parte motora los trastornos del movimiento resultan ser un síntoma predominante siendo el más frecuente los de origen extrapiramidal 34.88% (n=15), seguido de ataxia y temblor en el 2.32% (n=1) cada uno, la rigidez se reporta en sujetos de otro rango de edad, sin embargo, en nuestra muestra no se describe en ningún paciente con la misma, no obstante en el 62.79% (n=27) no se registró ninguna de las alteraciones previamente descritas, como se muestra en el siguiente cuadro.

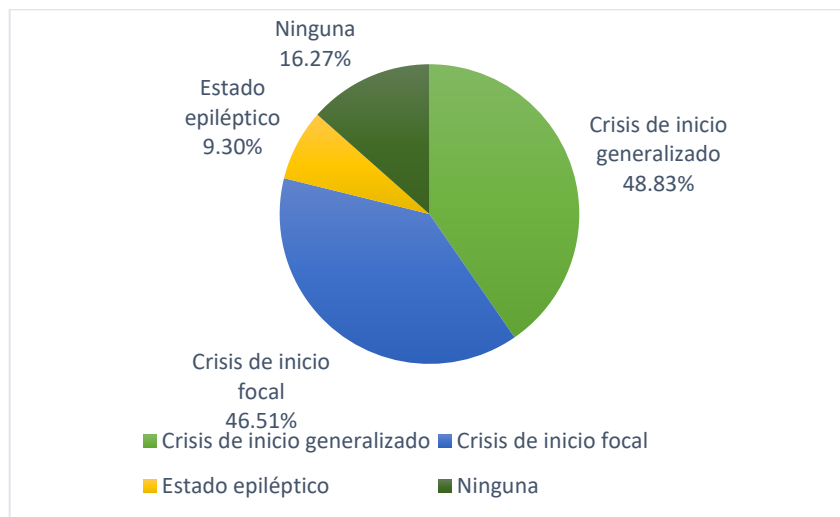
Cuadro 7 : Distribución por trastorno del movimiento de los pacientes estudiados

	n	Porcentaje
Movimientos extra piramidales	15	34.88%
Ataxia	1	2.32%
Rigidez	0	0.0%

Temblores	1	2.32%
Ninguno	27	62.79%

De acuerdo a la evolución, uno de los síntomas tardíos que se presentan en la EA son las crisis epilépticas en nuestra población la más frecuente fueron crisis de inicio generalizado representando el 48.83% (n=21), seguido de crisis de inicio focal en el 46.51% (n=20), los pacientes con estado epiléptico se registraron únicamente en el 9.3% (n=4). El 16.27% de los pacientes no presentó ningún tipo de crisis epiléptica. Como se observa en el siguiente gráfico.

Gráfica 7: Distribución por crisis epilépticas de los pacientes estudiados



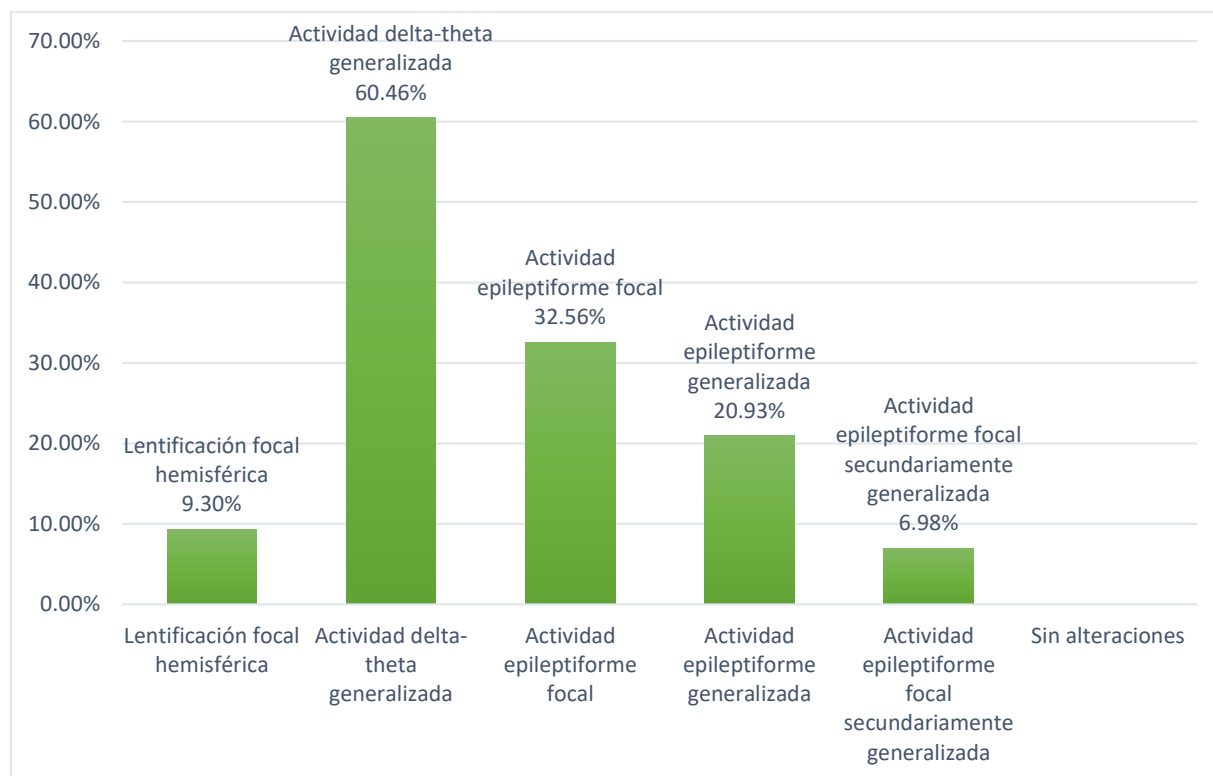
El electroencefalograma es una herramienta útil para valorar la actividad cortical, siendo anormal en la mayoría de los pacientes con encefalitis autoinmune, con hallazgos característicos como los delta brush o anomalías asimétricas, pese a ello, en la población estudiada se encontró actividad delta-theta generalizada en el 60.46% (n=26) de los pacientes, seguida por actividad epileptiforme focal (32.56%, n=14) actividad epileptiforme generalizada (20.93%, n=9), lentificación focal

hemisférica (9.3%, n=4) y actividad epileptiforme focal secundariamente generalizada (6.98%, n=3) ningún electroencefalograma fue normal, como se muestra enseguida.

Cuadro 8 : Distribución por hallazgos de EEG de los pacientes estudiados

	n	Porcentaje
Lentificación focal hemisférica	4	9.3%
Actividad delta-theta generalizada	26	60.46%
Actividad epileptiforme focal	14	32.56%
Actividad epileptiforme generalizada	9	20.93%
Actividad epileptiforme focal secundariamente generalizada	3	6.98%

Gráfica 8: Distribución por hallazgos de EEG de los pacientes estudiados

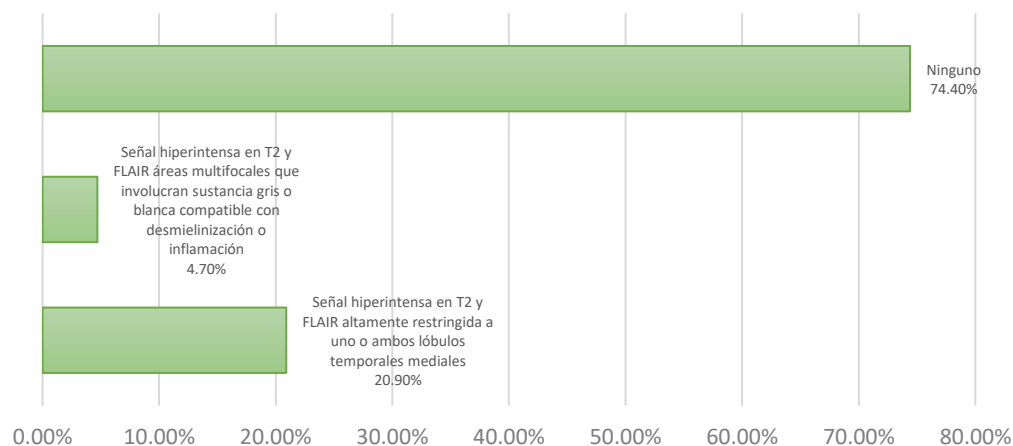


Las hiperintensidades en la región temporal y frontal son hallazgos frecuentes y que orientan al diagnóstico de encefalitis autoinmune, sin embargo, en nuestra población se encuentra estudio normal en el 74.4% (n=32), incremento de la señal en T2 y FLAIR restringida a uno o ambos lóbulos temporales mediales en el 20.9% (n=9), por último, señal hiperintensa en T2 y FLAIR áreas multifocales que involucran sustancia gris o blanca compatible con desmielinización o inflamación en el 4.7% (n=2), como se muestra en el siguiente cuadro.

Cuadro 9: Distribución por hallazgos de IRM de los pacientes estudiados

	Frecuencia	Porcentaje
Señal hiperintensa en T2 y FLAIR altamente restringida a uno o ambos lóbulos temporales mediales	9	20.93%
Señal hiperintensa en T2 y FLAIR áreas multifocales que involucran sustancia gris o blanca compatible con desmielinización o inflamación	2	4.65%
Estudio de imagen normal	32	74.44%

Grafica 10: Distribución por hallazgos de IRM de los pacientes estudiados



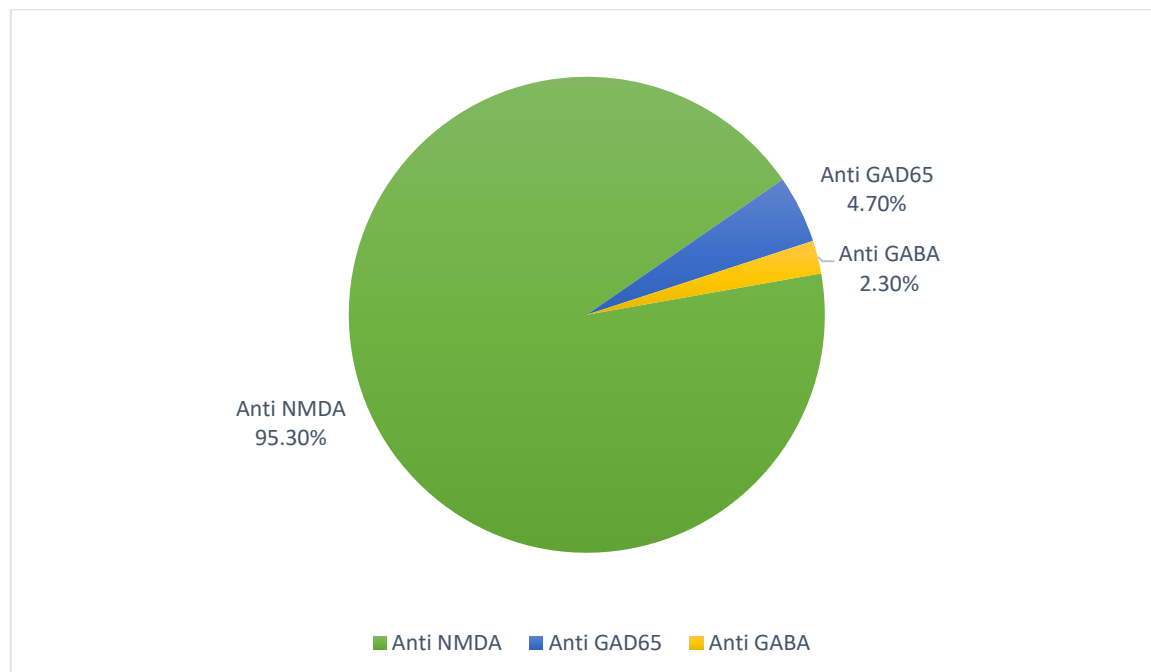
La obtención de líquido cefalorraquídeo es de gran importancia ya que nos ayuda a identificar la causa de la encefalitis, sin que la normalidad de sus componentes

excluyan el diagnóstico, en el EA es vital para el diagnóstico etiológico, para la identificación de anticuerpos, en los sujetos de estudio se encontró que el 69.7% (n=30) se encontro normal y en el 30.2% (n=13) con características inflamatorias. Y de acuerdo al tipo de anticuerpo, el más frecuente fue Anti NMDA el el 95.3% (n=41) de la población, seguido de anti GAD65 con el 4.7% (n=2), y por último anti GABA con el 2.3% (n=1).

Cuadro 11: Distribución por tipo de anticuerpo de los pacientes estudiados

	Frecuencia	Porcentaje
Anti NMDA	41	95.3%
Anti GAD65	2	4.7%
Anti GABA	1	2.3%

Gráfica 10: Distribución por tipo de anticuerpo de los pacientes estudiados



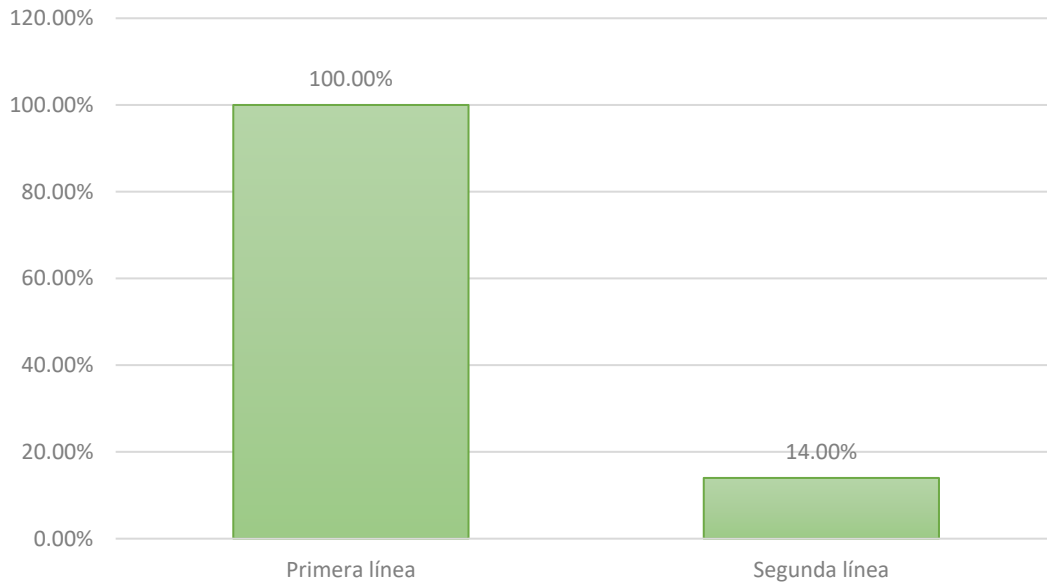
Con respecto a el tratamiento en pacientes con encefalitis autoinmune la evidencia sugiere que el tratamiento de manera precoz mejora el pronóstico en la cual se menciona dos lineas de inmunoterapia siendo la primera linea el uso de esteroides, inmunoglobulina IV o plasmaféresis y el uso de segunda linea de terapia que incluye el uso de ciclofosfamida, rituximab o ambos. Dentro del presente estudio se encontro que el tratamiento de primera línea se instauró a la totalidad de pacientes (N=43), dentro de esta modalidad de manejo fue más prevalente el uso de inmunoglobulina en el 74.4%,(n=33) y seguidamente el uso de bolos de esteroide sistémico en el 41.9%(n=18).

El tratamiento de segunda línea fue instaurado en el 14% (n=6) de los pacientes; de estos, fue más frecuente el uso de ciclofosfamida en el 66.7%, seguidamente de rituximab en el 33.3%. Por último, se presentó el manejo alternativo con aciclovir en el 4.65% (n=2).

Cuadro 12: Distribución del tratamiento de primera línea

	Frecuencia	Porcentaje
Esteroide	18	41.9%
Inmunoglobulina	32	74.4%

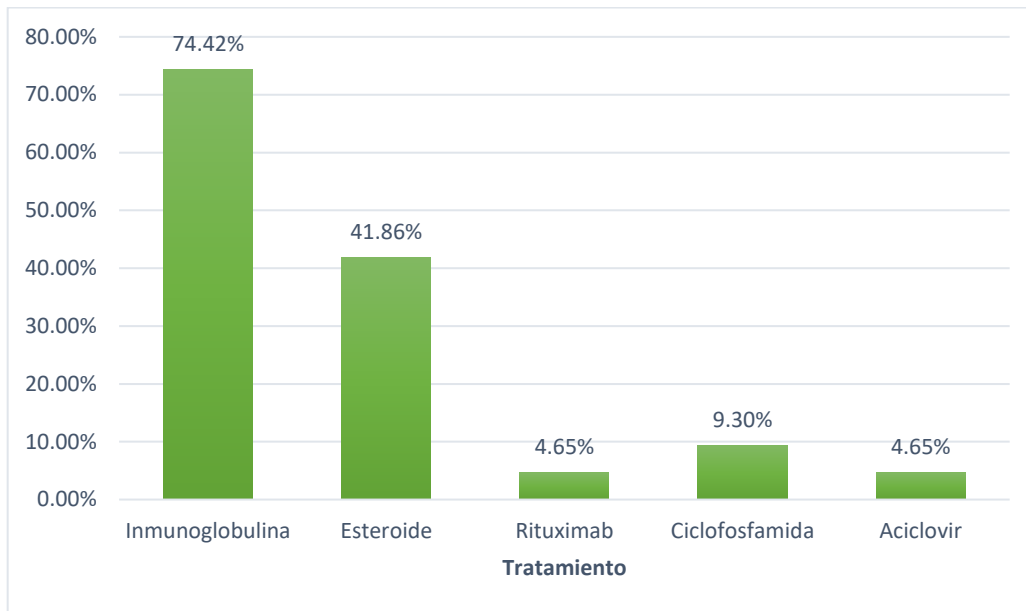
Gráfica 13: Distribución por tratamiento de los pacientes estudiados



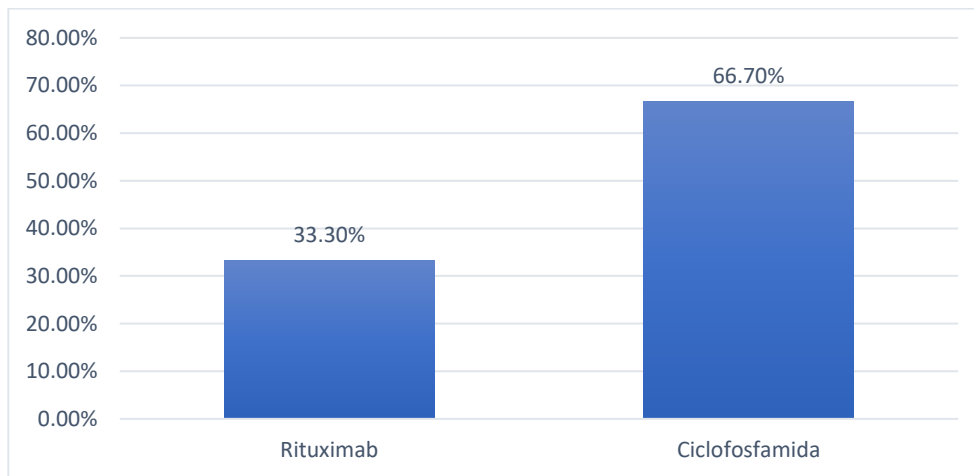
Cuadro 13: Distribución por tratamiento de los pacientes estudiados

	Frecuencia	Porcentaje
Inmunoglobulina	32	74.42%
Esteroides	18	41.86%
Rituximab	2	4.65%
Ciclofosfamida	4	9.3%
Aciclovir	2	4.65%

Gráfica 14: Distribución por tratamiento de los pacientes estudiados



Gráfica 15: Distribución del tratamiento de segunda línea



DISCUSIÓN

La encefalitis autoinmune es una enfermedad neurológica severa cuyo diagnóstico representa un verdadero reto debido a la gran cantidad de manifestaciones clínicas y la dificultad, en algunos centros, de la detección de auto anticuerpos implicados en su patogenia.

Existen criterios diagnósticos bien definidos descritos en edad adulta que incluyen características clínicas, paraclínicas y neurofisiológicas, dichos criterios se adaptan a la edad pediátrica sin embargo aún queda una amplia brecha para identificar las variantes del espectro clínico.

La importancia del reconocimiento de la enfermedad es el inicio oportuno de tratamiento, de terapias de primera y segunda línea con la finalidad de frenar la enfermedad mediada por anticuerpos disminuir las complicaciones intrahospitalarias, reducir los días de estancia, además de disminuir comorbilidades y secuelas de tipo motor, cognitivas, crisis epilépticas, discapacidad intelectual que limitan la funcionalidad del paciente en el ámbito social, familiar y generando importantes gastos al sector salud y a la familia a cargo.

El presente estudio muestra la variedad clínica y terapéutica de los pacientes en edad pediátrica con el diagnóstico de encefalitis autoinmune. Dentro de los datos epidemiológicos, en nuestro estudio, encontramos presentación más frecuente en mujeres y de edad de 9 años, tal como lo ha reportado la literatura.

Una vez que los pacientes cumplen criterios diagnósticos de encefalitis resulta desafiante identificar el anticuerpo presente en LCR, la detección de anticuerpos es importante aunque no indispensable para el diagnóstico, en nuestro centro, su detección se limita a cierto tipo de anticuerpos, afortunadamente los más frecuentemente reportados, solo se incluyeron pacientes con positividad de los mismos a fin de disminuir errores diagnósticos, por lo que esto podría representar un sesgo de selección y una debilidad de nuestro estudio, cuyo reporte lo recibimos en un lapso de 1-3 semanas, sin embargo, resultaría interesante analizar la respuesta y evolución de los pacientes que cumplieron criterios diagnósticos y

recibieron tratamiento a pesar de no identificar un anticuerpo asociado o identificar la evolución del paciente con los diferentes esquemas terapéuticos.

Actualmente, los auto anticuerpos más comunes descritos en pediatría se dirigen al receptor N-metil-D-aspartato (NMDAR) los cuales representaron el 95% de nuestra población de estudio y en segundo lugar la descarboxilasa 65 del ácido glutámico (GAD65), si bien la literatura ha considerado estos anticuerpos los más frecuente es prudente reiterar la necesidad de detección de otros tipos de anticuerpos relacionados con encefalitis autoinmune, insistiendo que la negatividad de los mismos en el líquido cefalorraquídeo no excluye el diagnóstico.

En la presente tesis el espectro clínico que predominó fueron los síntomas psiquiátricos en el 100% de los pacientes, descritos como trastornos que afectan el estado de ánimo, alteraciones conductuales, agitación psicomotriz, alucinaciones visuales y/o auditivas e ideas delirantes, como se ha documentado en los últimos años, principalmente en la población adulta, a diferencia de nuestros resultados lo que es interesante y pudiera dar la pauta para un diagnóstico anticipado, lo que llevaría a instaurar tratamiento dirigido de manera precoz, por otro lado, se ha fundamentado que la catatonía pudiera orientarnos como marcador de gravedad y de recaídas, en los sujetos de nuestro estudio solo el 11% cumplieron con criterios diagnósticos de síndrome catatónico de acuerdo a la escala de Francis y Brush lo que correlaciona con la naturaleza del anticuerpo anti NMDA y su impacto en otros neurotransmisores excitatorios y redes neuronales, surge la inquietud de seguimiento en estos pacientes con la finalidad de corroborar lo descrito por otros autores.

Se ha postulado que las crisis epilépticas como parte del espectro sindrómico de la encefalitis autoinmune son el síntoma principal en la población pediátrica las cuales se presentan durante la evolución de la enfermedad, siendo las crisis focales las más frecuentes, en el presente estudio se encontró una proporción relativamente equivalente entre las crisis de inicio generalizado y crisis focales, aunque se ha reportado el estado epiléptico como uno de los fenómenos clínicos con los que inicia el cuadro clínico en nuestra muestra se presentó en menos del 10% de la muestra,

un buen porcentaje de nuestros pacientes presentaron crisis epilépticas únicamente al inicio de la enfermedad y no a su egreso, presuntamente por actividad de anticuerpos, por lo que se insiste en que el tratamiento precoz disminuirá la posibilidad de complicaciones o de secuelas.

El electroencefalograma es una herramienta fundamental ya que confirma el estado encefalopático del paciente siendo una adecuada herramienta para diferenciar de trastornos psicógenos, además de que permite identificar actividad irritativa cortical de tipo epileptiforme que no tiene necesariamente un correlato electro clínico, por lo que el hecho de adicionar fármacos antiepilépticos a estos pacientes podría contribuir a disminuir el deterioro cognitivo, en el caso del presente documento, la mayoría presentó lenificación generalizada y una pequeña parte lenificación focal, y actividad epileptiforme de predominio focal, generalizada y en menor frecuencia actividad focal secundariamente generalizada, como lo mencionado por Mirac Yildirim y Cols (2018) mostraron actividad epiléptica en los EEG tempranos no persistente en la mayoría de los pacientes, similar a lo encontrado en nuestra población, la desaceleración difusa grave podría predecir el deterioro neurológico en series más grandes por lo que resultaría trascendental hacer un estudio comparativo en el que se asocien los hallazgos electroencefalográficos en etapas tempranas con seguimiento a largo plazo.

Dentro de las debilidades del mismo incluye el hecho de que la información fue obtenida del expediente electrónico y de manera retrospectiva, lo que implica, que en ocasiones no se describen los síntomas el orden cronológico impidiendo que se establezca la evolución de la enfermedad e identificar algún signo que de valor pronóstico.

La importancia del inicio oportuno de tratamiento con terapia de primera y segunda línea tiene la finalidad de frenar el proceso inflamatorio mediada por anticuerpos.

En este estudio de tipo descriptivo y transversal permitió la recolección de datos de acuerdo a las variables planteadas así como la valoración de la administración de

inmunoterapia así como la detección de anticuerpos de los pacientes estudiados. La determinación de anticuerpos de LCR y suero se realizó en todos los casos en la Unidad de Investigación de Enfermedades Neurológicas de este hospital siendo mayoría para el N- metil-D aspartato (NMDAR).

Todos los pacientes con diagnóstico de encefalitis autoinmune recibieron tratamiento con inmunoterapia de primera línea con una respuesta al tratamiento evidenciada por disminución de los síntomas, cabe comentar que este estudio no tuvo como objetivo valorar la respuesta al tratamiento, ya que la sintomatología en este padecimiento es muy variada, por otro lado, no existe una guía o indicaciones precisas de uso de tratamiento de primera o segunda línea, así como protocolos del mismo, por lo anterior, no es desacertado realizar el seguimiento de estos pacientes con la finalidad de identificar y describir la evolución de los pacientes con tratamiento específico, los utilizados en este trabajo fueron inmunoglobulina y esteroide en todos los sujetos de estudio, ampliamente utilizados en enfermedades neurológicas pediátricas. Su mecanismo de acción incluye la inhibición de la unión del complemento, la neutralización de citocinas patógenas, la regulación a la baja de la producción de anticuerpos, la mejora de la remielinización, la modulación de la fagocitosis mediada por el receptor Fc y la función de las células T. La mayoría de estos factores son comunes en todo el proceso inflamatorio. trastornos del sistema nervioso central. Como la IGIV es un recurso limitado, se han desarrollado pautas basadas en la evidencia para proporcionar un consenso sobre su uso óptimo (42) Aunque en muchos estudios los corticosteroides parecen ser efectivos en la encefalitis autoinmune, es necesario considerar la patogenia de la enfermedad, en gran parte mediada por anticuerpos. El efecto de los corticosteroides sobre las

células B y las Igs es limitado y es posible que se requiera un tratamiento adicional.(43)

Los corticosteroides se unen a los receptores de glucocorticoides intracelulares y suprimen la transcripción de múltiples genes proinflamatorios que codifican citoquinas, quimioquinas, moléculas de adhesión, enzimas inflamatorias, receptores y proteínas. Los glucocorticoides tienen influencia sobre casi todas las citocinas, y su uso da como resultado el agotamiento de las células T, la inhibición de la diferenciación Th1, la disfunción de los macrófagos y la apoptosis de los eosinófilos. A concentraciones más altas, los corticosteroides tienen efectos adicionales sobre la síntesis de proteínas antiinflamatorias, y también inducen efectos postranscripcionales. Además, los corticosteroides ofrecen un beneficio adicional para los trastornos inflamatorios del SNC al restaurar la integridad de la barrera hematoencefálica y controlar el edema cerebral (43).

El tratamiento de segunda línea fue el menos predominante hallándose en el 14% de la población de estudio, conformándose a su vez por ciclofosfamida, en más de la mitad de los pacientes y rituximab en un tercio de ellos. Debe considerarse que a pesar de las numerosas opciones de tratamiento disponibles, existen problemas que complican el tratamiento de la encefalitis autoinmune. En primer lugar, las células B activadas periféricamente pueden cruzar la barrera hematoencefálica y experimentar expansión clonal y diferenciación en plasmablastos secretores de anticuerpos y células plasmáticas. Los agentes inmunoterapéuticos como el rituximab no pueden atravesar la barrera hematoencefálica, lo que puede limitar sus efectos terapéuticos **(43)**, sin embargo, se ha postulado que los pacientes

manejados con este anticuerpo monoclonal tienen mejoría clínica de principalmente disminución de los movimientos extrapiramidales.

La ciclofosfamida por lo general no se usa para tratar trastornos neurológicos autoinmunes y es un agente menos preferible que el rituximab como agente de segunda línea en la encefalitis autoinmune. Sus efectos secundarios potencialmente graves, reducen la prioridad de su uso. Sin embargo, su bajo costo (comparado con rituximab), la supresión directa de la proliferación de linfocitos (a diferencia de los agentes de primera línea) y la mayor experiencia clínica acumulada de su uso (comparado con los agentes inmunoterapéuticos actualmente no incluidos en terapias de primera o segunda línea) contribuyen a la justificación de su uso en casos refractarios.**(44)** Aunque ciclofosfamida se considera claramente una terapia de segunda línea, se usa con menos frecuencia que rituximab en pacientes pediátricos debido a su perfil de efectos secundarios que incluyen infertilidad, infección y malignidad, que probablemente explican la preferencia por otra terapia inmunomoduladora.**(45)**

Rituximab es menos tóxico que la ciclofosfamida aunque actúa principalmente sobre las células B, indirectamente suprime la actividad de las células T al reducir el impulso de las células B a las células T.**(46)**

La estrategia terapéutica utilizada en nuestra muestra es la propuesta por la literatura donde se considera el uso de dos líneas de inmunoterapia una primera que incluya el uso de esteroides e inmunoglobulinas intravenosas y/o intercambio plasmático y una segunda que consiste en rituximab y ciclofosfamida.

Es importante mencionar que el tratamiento de pacientes con encefalitis autoinmune debe basarse en el tipo de síndrome y anticuerpo, considerando que

toda encefalitis con anticuerpos contra proteína de superficie neuronal debe ser tratada con inmunoterapia y en caso de asociación con algún tipo de tumor con la extirpación del mismo, en nuestra población solo un paciente con teratoma.

En la presente tesis se menciona la importancia de reconocimiento de síndromes clínicos, disponibilidad de métodos diagnósticos de acuerdo a criterios ya establecidos así como el inicio temprano de inmunoterapia, además de tener en cuenta que la respuesta al tratamiento de primera línea es escasa o nula, se recomienda la administración de Rituximab y/o ciclofosfamida dado el desarrollo de secuelas permanentes, no se debe retrasar el uso de terapia inmunosupresora en espera de determinación de anticuerpos, en los cuales se hayan descartado etiología infecciosa, metabólica o tóxica y en los cuales presenten características clínico- radiológicas.

CONCLUSIONES

Las características clínicas de pacientes pediátricos con diagnóstico de encefalitis autoinmune y anticuerpos positivos son las siguientes:

- Existe predilección por el sexo femenino en el 69% de los pacientes con presentación es a los 8 años ($DS\pm 5$ años).
- Los síntomas psiquiátricos se presentan en el 100% de los pacientes, los cuales en orden de frecuencia son alteraciones conductuales (agresividad), agitación psicomotriz, trastornos que afectan el estado de ánimo, alucinaciones visuales y/o auditivas e ideas delirantes.
- Los trastornos del movimiento se registran únicamente en el 37% de los pacientes, siendo los trastornos extra piramidales los principales.
- El síndrome catatónico se presenta esporádicamente en el 11% de los pacientes.
- Las crisis epilépticas se reportan en el 83% de los pacientes presentando una frecuencia similar entre las de inicio generalizado y de inicio focal.
- Las alteraciones electroencefalográficas registradas más frecuentes fueron actividad delta-theta generalizada, seguidas por actividad epileptiforme focal, actividad epileptiforme generalizada, lentificación focal hemisférica y actividad epileptiforme focal secundariamente generalizada. No se reportó ningún EEG normal.
- El estudio de imagen se reportó normal la mayoría (74%) de los pacientes, el resto incluía señal anormal focal o difusa.
- El tipo de anticuerpo más frecuente fue Anti NMDA con el 95.3%.
- Todos los pacientes recibieron esquema terapéutico de primera línea predominando el uso de inmunoglobulina.
- Solo el 14% requirieron tratamiento de segunda línea, dentro de ellos, en dos terceras partes se utilizó ciclofosfamida.

A excepción de los hallazgos de imagen, los resultados de la expresión clínica, en nuestra población de estudio, fue similar a las series publicadas, los esquemas terapéuticos utilizados son los reportados en la literatura, sin embargo, en nuestra población solo el 14% requirió manejo con terapia de segunda línea, por lo que será interesante, en un estudio posterior, valorar la evolución y respuesta al tratamiento relacionada con el tipo de autoanticuerpo detectado, con la finalidad de determinar si existe una asociación entre el esquema utilizado y el tipo de autoanticuerpo.

BIBLIOGRAFIA

1. Graus, F., Titulaer, M. J., Balu, R., Benseler, S., Bien, C. G., Cellucci, T., Cortese, I., Dale, R. C., Gelfand, J. M., Geschwind, M., Glaser, C. A., Honnorat, J., Höftberger, R., Iizuka, T., Irani, S. R., Lancaster, E., Leypoldt, F., Prüss, H., Rae-Grant, A., Reindl, M., ... Dalmau, J. (2016). A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet. Neurology*, 15(4), 391–404.
2. Gabriel de Albuquerque Vasconcelos et Al. Autoimmune Encephalitis in Latin America: A Critical Review. *Front. Neurol.*, 21 January 2021 VOL11: 18-46
3. Armangue T, et al. . Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis – clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. *J Pediatr* 2013;12:157–165.
4. Florance, N. R., et Al (2009). Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Annals of neurology*, 66(1), 11–18.
5. Abboud H, Probasco JC, et Al; Autoimmune Encephalitis Alliance Clinicians Network. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021 Jul;92(7):757-768.
6. Hermetter, C., Fazekas, F., & Hochmeister, S. (2018). Systematic Review: Syndromes, Early Diagnosis, and Treatment in Autoimmune Encephalitis. *Frontiers in neurology*, 9, 706.

7. Cellucci, T., Van Mater, H., Graus, F., Muscal, E., Gallentine, W., Klein-Gitelman, M. S., Benseler, S. M., Frankovich, J., Gorman, M. P., Van Haren, K., Dalmau, J., & Dale, R. C. (2020). Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*, 7(2), e663.
8. Mishra N, Rodan LH, Nita DA, et al.. Anti-glutamic acid decarboxylase antibody associated limbic encephalitis in a child: expanding the spectrum of pediatric inflammatory brain diseases. *J Child Neurol* 2014;29:677–683.
9. Gresa-Arribas N, Ariños H, Martínez-Hernández E, et al.. Antibodies to inhibitory synaptic proteins in neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase autoimmunity. *PLoS One* 2015;10:e0121364.
10. Günther A, Schubert J, Brämer D, Witte OW. Autoimmune Enzephalitiden [Autoimmune encephalitis]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2016 Aug;141(17):1244-9. German.
11. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, et al.. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the International Encephalitis Consortium. *Clin Infect Dis* 2013;57:1114–
12. Baumgartner A, Rauer S, Mader I, Meyer PT. Hallazgos de FDG-PET cerebral y resonancia magnética en la encefalitis límbica autoinmune: correlación con tipos de autoanticuerpos. *J Neurol.* 2013; 260:2744–53.
13. Heine J, Prüss H, Bartsch T, Ploner CJ, Paul F, Finke C. Imágenes de encefalitis autoinmune - Relevancia para la práctica clínica y la función del hipocampo. *Neurociencia.* 2015; 309:68–83.

14. Newman MP, Blum S, Wong RC, Scott JG, Prain K, Wilson RJ, Gillis D. Autoimmune encephalitis. *Intern Med J.* 2016 Feb;46(2):148-57.
15. Stich O, Rauer S. Paraneoplastische neurologische Syndrome und Autoimmunenzephalitiden [Paraneoplastic neurological syndromes and autoimmune encephalitis]. *Nervenarzt.* 2014 Apr;85(4):485-98; quiz 499-501.
16. Kelley BP, Patel SC, Marin HL, Corrigan JJ, Mitsias PD, Griffith B. Autoimmune encephalitis: pathophysiology and imaging review of an overlooked diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* (2017) 38:1070–8. 10.3174/ajnr.A5086
17. Dalmau J, Rosenfeld MR. Autoimmune encephalitis update. *Neuro Oncol.* (2014) 16:771–8. 10.1093/neuonc/nou030
18. Heine J, Prüss H, Bartsch T, Ploner CJ, Paul F, Finke C. Imaging of autoimmune encephalitis--Relevance for clinical practice and hippocampal function. *Neuroscience.* 2015 Nov 19;309:68-83. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.05.037. Epub 2015 May 23. PMID: 26012492
19. Splendiani, A., Felli, V., Di Sibio, A., Gennarelli, A., Patriarca, L., Stratta, P., Di Cesare, E., Rossi, A., & Massimo, G. (2016). Magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy in a young male patient with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis and uncommon cerebellar involvement: A case report with review of the literature. *The neuroradiology journal*, 29(1), 30–35. <https://doi.org/10.1177/1971400915609333>
20. Aldabbour, B., El-Salem, K., Aqaileh, S. et al. Isolated subtle asymmetric slowing on EEG leading to a diagnosis of autoimmune encephalitis. *Egypt J*

- Neurol Psychiatry Neurosurg 56, 46 (2020). <https://doi.org/10.1186/s41983-020-00180-5>
21. American Journal of Neuroradiology junio de 2017, 38 (6) 1070-1078; DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5086>
 22. Macher S, Zimprich F, De Simoni D, et al. Management of Autoimmune Encephalitis: An Observational Monocentric Study of 38 Patients. *Front Immunol* 2018; 9:2708
 23. Mooneyham GC, Gallentine W, Van Mater H. Evaluation and Management of Autoimmune Encephalitis A Clinical Overview for the Practicing Child Psychiatrist. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am* 2018; 27(1):37-52
 24. Randell RL, Adams AV, Van Mater H. Tocilizumab in refractory autoimmune encephalitis: A series of pediatric cases. *Pediatr Neurol* 2018; 86:66-68
 25. Hermetter C, Fazekas F, Hochmeister S. Systematic Review: Syndromes, Early Diagnosis, and Treatment in Autoimmune Encephalitis. *Front Neurol* 2018; 9:706
 26. Lee WJ, Lee ST, Moon J, et al. Tocilizumab in Autoimmune Encephalitis Refractory to Rituximab: An Institutional Cohort Study. *Neurotherapeutics* 2016; 13:824–832
 27. Kamate M, Ritesh BR. Do All Children With Autoimmune Encephalitis Need Aggressive Immunotherapy? *Indian Pediatr* 2020; 57(11):1087–1088
 28. Shin YW, Lee ST, Park KI, et al. Treatment strategies for autoimmune encephalitis. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; 11: 1–19
 29. Garg D, Mohammad SS, Sharma S. Autoimmune Encephalitis in Children: An Update. *Indian Pediatrics* 2020; 57(7):662–670

30. Abboud H, Probasco JC, Irani S, et al. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021; 92:757–768
31. Stingl C, Cardinale K, Van Mater H. An Update on the Treatment of Pediatric Autoimmune Encephalitis. *Current Treatment Options in Rheumatology* 2018; 4(1):14–28
32. Dale RC, Gorman MP, Lim M. Autoimmune encephalitis in children: clinical phenomenology, therapeutics, and emerging challenges. *Curr Opin Neurol* 2017; 30:334–344
33. Dutra LA, Abrantes F, Toso FF, et al. Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment. *Arq Neuropsiquiatr* 2018; 76(1):41-49
34. Lancaster E. The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis. *J Clin Neurol* 2016; 12(1):1-13.
35. Sell J, Haselmann H, Hallermann S, et al. Autoimmune encephalitis: novel therapeutic targets at the preclinical level. *Expert Opin Ther Targets* 2021; 25(1):37-47
36. McKeon A, Zekeridou A. Autoimmune encephalitis management: MS centers and beyond. *Mult Scler* 2020; 26(13):1618-1626
37. Uy CE, Binks S, Irani SR. Autoimmune encephalitis: clinical spectrum and management. *Pract Neurol* 2021; 21:412–423
38. Garg D, Mohammad S, Sharma S. Autoimmune Encephalitis in Children: An Update. *Indian Pediatr* 2020; 57(7):662-670

39. Abboud H, Probasco J, Irani SR, et al. Autoimmune encephalitis: proposed recommendations for symptomatic and longterm management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021; 92:897–907
40. Schumacher L, Mann A, MacKenzie J. Agitation Management in Pediatric Males with Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2016;26(10):939-94
41. Gadian J, Kirk E, Holliday K, et al. Systematic review of immunoglobulin use in paediatric neurological and neurodevelopmental disorders. *Dev Med Child Neurol* 2017; 59:136-144
42. Hermetter C, Fazekas F, Hochmeister S. Systematic Review: Syndromes, Early Diagnosis, and Treatment in Autoimmune Encephalitis. *Front. Neurol* 2018; 9:706
43. Shin YW, Lee ST, Park KI, et al. Treatment strategies for autoimmune encephalitis. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; 11:1–19
44. Stingl C, Cardinale K, Van Mater H. An Update on the Treatment of Pediatric Autoimmune Encephalitis. *Curr Treat Options in Rheum* 2018; 4:14–28
45. Abboud H, Probasco JC, Irani S, et al. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021; 92:757–768

ANEXOS:

1 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Folio de caso: _____

Edad: _____ Sexo: _____

Edad al diagnóstico: _____

Hospital de procedencia: _____

Días de estancia intra hospitalaria: _____

1. Especifique la manifestación psiquiátrica presentada
 1. Trastornos que afectan el estado de ánimo
 2. Alteraciones conductuales
 3. (Agresividad)
 4. agitación psicomotriz
 5. ninguna
2. Especifique alteraciones del habla
 1. mutismo,
 2. Reducción producción verbal
 3. perseverancia
 4. Ninguno
3. Especifique trastorno del movimiento
 1. Movimientos extra piramidales
 2. Ataxia
 3. Rigidez
 4. Agitación motriz
 5. Ninguna
 4. Cumple criterios de síndrome catatónico
 1. Si
 2. No
5. Qué tipo de crisis epilépticas presentó
 1. Crisis inicio generalizado
 2. Crisis de inicio focal
 3. Ninguna

6. Hallazgos de imagen:
 1. señal hiperintensa en T2 y FLAIR altamente restringida a uno o ambos lóbulos temporales mediales
 2. señal hiperintensa en áreas multifocales que involucran sustancia gris o blanca compatible con desmielinización o inflamación.
 3. normal

7. hallazgos de EEG con presencia de enlentecimientos inespecíficos, ondas lentas y actividad epileptiforme.
 1. Enlentecimientos inespecíficos.
 2. Ondas lentas.
 3. Actividad epileptiforme

8. Tratamiento empleado:
 1. Primera línea: Inmunoglobulina, esteroide, recambio de plasma.
 2. Segunda línea: Rituximab, ciclofosfamida
 3. Terapia alternativa: Azatioprina, micofenolato de mofetilo.

9. Reporte de resultados de anticuerpos en expediente clínico
 1. Anti NMDA
 2. Antil GAD65
 3. Anti GLUR5
 4. Anti AMPA
 5. Anti LGI-1

