



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**“PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
ENCEFALITIS POR ANTICUERPOS ANTI RECEPTOR NMDA EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRIA.”**

**TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DRA. ALEXIS ILIANA CERVANTES GONZÁLEZ

TUTOR:

DRA. PATRICIA HERRERA MORA





Universidad Nacional
Autónoma de México



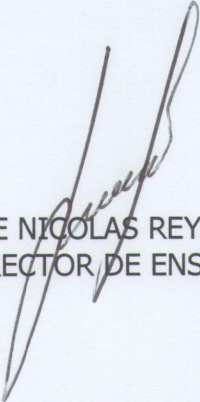
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

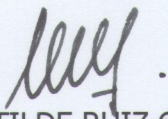
“PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENCEFALITIS POR ANTICUERPOS ANTI RECEPTOR NMDA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.”




DR. JOSE NICOLAS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



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



DRA. MATILDE RUIZ GARCIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGIA PEDIATRICA



DRA. PATRICIA HERRERA MORA
TUTOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermanos...

Por su amor, sacrificios y paciencia desde antes de conocerme y a lo largo de mi camino, por su apoyo incondicional.

A mi esposo Jorge...

Por estar ahí siempre, a mi lado en los altibajos de la vida profesional y personal.

A mis maestros...

Por compartir sus conocimientos y experiencia en el laborioso camino de la medicina.

INDICE

INDICE.....	2
INTRODUCCIÓN.....	3
ANTECEDENTES.....	4
JUSTIFICACION.....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5
HIPOTESIS.....	6
OBJETIVOS.....	7
MATERIALES Y MÉTODOS.....	8
ETIOLOGIA.....	9
MANIFESTACIONES CLINICAS.....	10
DIAGNOSTICO.....	12
DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES.....	16
TRATAMIENTO.....	17
PRONOSTICO.....	20
CARACTERISTICAS CLINICAS DE SERIE DE PACIENTES.....	21
FLUJOGRAMA DIAGNÓSTICO Y TERAPEÚTICO.....	24
SUGERENCIAS PARA EL SEGUIMIENTO.....	28
RESULTADOS.....	29
CONCLUSIONES.....	31
BIBLIOGRAFIA.....	32

[INTRODUCCION]

Los receptores N-metil-D-Aspartato (NMDA) son canales iónicos dependientes del ligando importantes en procesos de transmisión sináptica y plasticidad neuronal(1,2).

Estos receptores tienen dos subunidades, NR1 que se unen a glicina y NR2 (A, B, C o D) que se unen a glutamato(1,3). La sobreactivación de estos receptores produce excitotoxicidad que por distintos mecanismos conduce a muerte neuronal, proponiéndose como un mecanismo causal en enfermedades como epilepsia, demencias y enfermedad vascular cerebral; mientras que una disminución en la actividad de estos receptores se asocia a enfermedades psiquiátricas, esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.(2-4).

Se describió recientemente una enfermedad designada como encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA (NMDA-r), que asocia la presencia de anticuerpos principalmente contra el receptor NR1 con la aparición de un síndrome neuropsiquiátrico heterogéneo, caracterizado principalmente por alteraciones en la memoria, síntomas psiquiátricos, deterioro del estado de conciencia, crisis convulsivas, movimientos anormales e hipoventilación.(5-8).

Es considerada la segunda causa de encefalitis inmunomediada después de la encefalomielitis diseminada aguda (EMDA).(2,9,10)

Palabras clave: *Encefalitis, anticuerpos anti-NMDA, psicosis, catatonía, gammaglobulina intravenosa.*

[ANTECEDENTES]

La encefalitis anti NMDA-r es un síndrome neuropsiquiátrico relativamente nuevo, que desde los primeros casos descritos bajo este nombre en el 2007 se ha convertido en una enfermedad cada vez más reconocida como causa de encefalitis en niños previamente sanos, diagnosticados en su mayoría como encefalitis virales.(10-12)

En los años 90 e inicios del 2000 se reportan los primeros casos de encefalitis en Japón, aunque no como esta entidad específica.(13). En 1997 se describe la relación con tumores ováricos en mujeres jóvenes y posteriormente su asociación con otras neoplasias.(13-15) Se describe este síndrome en forma definitiva en una serie de 4 pacientes en el 2007 por Josep Dalmau y cols, médico neuro-oncólogo de la Universidad de Pennsylvania(16-18). En el 2008 presenta sus hallazgos, pero esta vez con una serie de 90 pacientes, a finales del mismo año publica las características clínicas y de laboratorio en una serie de 100 pacientes en su mayoría adultos, con una media de edad de 23 años.(13,19)

[JUSTIFICACION]

No existe en nuestro país una caracterización de esta patología neuropsiquiátrica, particularmente en el paciente pediátrico, por lo que se considera una enfermedad infradiagnosticada, el personal médico debe sensibilizarse ante las principales manifestaciones clínicas para así incrementar su sospecha, agilizar el abordaje diagnóstico y ofrecer un tratamiento específico y temprano pues a pesar de tratarse de una enfermedad grave, que pone en riesgo la vida del paciente, es susceptible de tratamiento y si se administra en forma adecuada las posibilidades de reversibilidad y secuelas leves son elevadas.

[PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA]

Es importante describir el perfil clínico-epidemiológico de los pacientes pediátricos con diagnóstico de encefalitis anti-NMDA-r para incrementar la sospecha de esta patología en el personal médico, lo cual acortará el tiempo para el diagnóstico y tratamiento específicos, disminuyendo así costos en su atención hospitalaria representado por menos días de estancia, menos secuelas a corto, mediano y largo plazo, mejor calidad de vida para el paciente y menor costo en tratamientos intrahospitalarios y de mantenimiento.

[HIPOTESIS]

- Puede presentarse a cualquier edad y afecta ambos sexos.
- La etiología paraneoplásica no es la más frecuente en pediatría.
- La etiología infecciosa es la más frecuente en pediatría.
- El uso de drogas y otras sustancias tóxicas es un diagnóstico diferencial importante, particularmente en el adolescente y ante un inicio agudo-subagudo aunado al desarrollo de síntomas psiquiátricos que caracterizan a la segunda fase de la enfermedad.

[OBJETIVO GENERAL]

- Describir las características clínicas y epidemiológicas de pacientes pediátricos con diagnóstico de encefalitis anti-NMDA-r en el servicio de neurología del Instituto Nacional de Pediatría.

[OBJETIVOS ESPECIFICOS]

- Identificar y describir la evolución clínica de nuestros pacientes de acuerdo a las 3 fases descritas en la literatura.
- Detectar cuáles son los síntomas que llevan al paciente y sus familiares a buscar atención médica y cuál es la etapa clínica en la que se realiza el diagnóstico.
- Detallar las principales manifestaciones clínicas encontradas en esta serie de pacientes.
- Describir las principales etiologías.
- Enfatizar los esquemas de tratamiento de primera y segunda línea que deben emplearse para la fase aguda y de mantenimiento de la enfermedad.

[MATERIAL Y MÉTODOS]

Estudio de investigación observacional, transversal, descriptivo, ambispectivo y retrolectivo con presentación del perfil clínico-demográfico y evolución de 17 pacientes pediátricos con encefalitis anti-NMDAr confirmada por la presencia de anticuerpos contra el receptor NMDA en líquido cefalorraquídeo (LCR), que ingresaron al servicio de neurología en el periodo comprendido entre diciembre del 2013 a febrero del 2016, lo cual representa el 3% de los ingresos a este servicio.

[TIPO DE DISEÑO]

- Observacional.
- Transversal.
- Descriptivo.
- Ambispectivo.
- Retrolectivo.

[ETIOLOGIA]

La encefalitis anti-NMDAr es un trastorno autoinmune cuya sospecha ha incrementado en los últimos años.(13,19,20). Se ha documentado una predisposición a fenómenos de autoinmunidad en un contexto tumoral o posterior a un proceso infeccioso de etiología viral. (21)

Afecta niños, adolescentes y adultos jóvenes con distintas etiologías, se reconoce en el paciente pediátrico asociación con procesos infecciosos (virus herpes, Mycoplasma pneumoniae, H. Influenza, HV6, parotiditis y enterovirus) y solo en 5% se describe asociación tumoral; mientras que en el adulto la asociación con procesos tumorales es la etiología más frecuente. Las neoplasias más frecuentes son teratoma ovárico/testicular (18,21,22,23), estas deben descartarse no solo en la etapa aguda de la enfermedad, la literatura sugiere un seguimiento mínimo de 4 años ya que estas pueden ser evidentes después de los síntomas neuropsiquiátricos.(23-25).

[MANIFESTACIONES CLINICAS]

La presentación clínica es muy variada, en los niños menores de 12 años se ha reportado predominio de síntomas neurológicos como crisis convulsivas, movimientos anormales, déficits neurológicos focales. Los trastornos del movimiento son frecuentes e incapacitantes que pueden exacerbarse ante procesos infecciosos agregados y mejoran con la resolución de estos.

LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS MÁS FRECUENTES DESCRITAS EN LA LITERATURA SON:

- Alteración del estado de conciencia en grado variable
- Cambios conductuales y de la personalidad
- Crisis epilépticas
- Trastornos del movimiento
- Trastornos del lenguaje
- Trastornos del sueño
- Inestabilidad autonómica.(7,15,22,24)

FASES CLINICAS DE LA ENFERMEDAD

Se ha descrito un curso clínico estereotipado que ocurre en distintas fases con ciertas características que las distinguen durante la evolución del paciente:

- PRIMERA FASE: PRODRÓMICA O PSEUDOGRIPIAL

Similar a un resfriado común, con síntomas inespecíficos como fiebre, cefalea, astenia, adinamia y malestar general. (26,27,28)

- SEGUNDA FASE: PSIQUIÁTRICA/PSICÓTICA

Donde el paciente puede presentar conducta anormal, desorientación, confusión, pensamientos paranoides, alucinaciones visuales y/o auditivas, alteraciones de la memoria.

Debido a esto, muchos pacientes reciben tratamiento psiquiátrico y al no mostrar mejoría clínica comienza la sospecha de entidades distintas. (28,29)

- ***TERCERA FASE: DISAUTONOMÍA/CATATONIA/ALTERACIONES DEL ESTADO DE CONCIENCIA***

En esta última fase, donde predomina la sintomatología de disfunción autonómica y alteraciones del estado de alerta. El paciente puede presentar fluctuaciones del estado de conciencia, hipoventilación, letargo, crisis convulsivas, inestabilidad autonómica y discinesias.

Debido a la severidad de esta patología y particularmente a la inestabilidad del paciente en esta tercera fase de la enfermedad con la posibilidad de desarrollar estado de coma, estado epiléptico y otras complicaciones graves pueden ameritar manejo en unidad de cuidados intensivos durante largos periodos de tiempo. (27,29)

En pequeñas series se han descrito otros fenotipos para los pacientes con encefalitis anti-NMDAr, como el fenotipo clásico, con una mezcla de síntomas neurológicos, el predominantemente psiquiátrico, el predominantemente estuporoso o catatónico y finalmente el fenotipo con predominio de afasia, sin embargo, se considera que todos los pacientes experimentan una mezcla de síntomas distintos dependiendo del momento evolutivo de la enfermedad por lo que las tres fases clínicas descritas en forma inicial por Dalmau et al. permite evidenciar en forma más clara la evolución natural de esta patología.(7,30)

[DIAGNOSTICO]

El estudio confirmatorio de esta entidad es la presencia de anticuerpos anti receptor NMDA, más específicos en LCR que en suero.(1)

Los métodos diagnósticos descritos son:

- Determinación de anticuerpos anti-NMDAr en LCR
- Análisis citológico y citoquímico de LCR
- Resonancia magnética cerebral
- Electroencefalograma
- Tomografía por emisión de positrones(PET)
- Ultrasonido pélvico.(13,22,26,31)

Las alteraciones más frecuentemente descritas son pleocitosis linfocitaria en el LCR en fases tempranas de la enfermedad, la cual se describe hasta en 70% de los pacientes(11,22), bandas oligoclonales en 60%, en forma tardía.(22)

El EEG se considera una herramienta muy sensible, es frecuente encontrar en etapas agudas actividad epileptiforme y durante la evolución lenificación difusa que puede ser progresiva (1,2,25). La RM cerebral suele ser normal en la mitad de los pacientes o demostrar hiperintensidades corticales o subcorticales, es poco frecuente encontrar lesiones en tallo encefálico(1,16) principalmente en secuencias T2 y FLAIR, además de atrofia cerebral reversible (13, 14).

En el PET se ha descrito como hallazgo patológico zonas de hipermetabolismo en la corteza frontal, temporal y parietal en este orden de frecuencia, las cuales mejoran posterior al tratamiento inmunosupresor, postulándose no solo como herramienta diagnóstica sino de seguimiento.(30)

Por el carácter autoinmune de la enfermedad se ha descrito la presencia de otros anticuerpos séricos, por ejemplo anticuerpos antinucleares y antiperoxidasa.(22,24)

Las alteraciones de los estudios complementarios de estos pacientes se resumen en la tabla 1.

TABLA 1. PRINCIPALES HALLAZGOS EN LOS ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS COMPLEMENTARIOS.

<p>RESONANCIA MAGNETICA CEREBRAL</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sin alteraciones hasta en 50% • El otro 50% <ul style="list-style-type: none"> -Lesiones hiperintensas en T2 y FLAIR en corteza cerebral o cerebelosa de hipocampos, regiones frontobasal e insular, ganglios basales, tallo cerebral y con menos frecuencia en médula espinal.(2,4) -Suelen ser lesiones leves y transitorias. -Pueden presentar reforzamiento con el medio de contraste. -En los pacientes con epilepsia refractaria, con mala respuesta al tratamiento y en los fallecidos se encontró atrofia cortical, lo cual representó solo 3%.(2,5,9)
<p>TOMOGRAFIA COMPUTADA POR EMISION DE FOTON UNICO (SPECT)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Se han reportado alteraciones en la perfusión inespecíficas y variables durante el curso de la enfermedad. El hallazgo más frecuentemente descrito es hipoperfusión frontotemporal reversible en algunos pacientes con seguimientos a 5-7 años.(2,8,16)
<p>TOMOGRAFIA POR EMISION DE POSITRONES (PET) CON FLUORO-2-DESOX-D-GLUCOSA (FDG)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zonas de hipermetabolismo en corteza frontal, temporal y parietal, que mejoran posterior al tratamiento inmunomodulador. Relacionado con cuadros de afasia y alteraciones cognitivas y ejecutivas. (2,11,27)

<p>EEG</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Anormal en la mayoría de los pacientes, con alteraciones inespecíficas como lentificación, desorganización de la actividad de base, menos frecuente actividad epileptiforme.(1,4) • La lentificación se reporta más frecuente en regiones temporal, frontotemporal y temporoparietal con este orden de frecuencia. (2,4,13) • En el fenotipo catatónico es frecuente encontrar brotes de ondas delta-theta rítmicas y continuas, sin relacionarse clínicamente con movimientos anormales y sin cambios con el empleo de fármacos antiepilépticos.(4)
<p>VIDEO-EEG</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Se considera una herramienta importante para diferenciar y tratar adecuadamente las crisis epilépticas, estado epiléptico no convulsivo de otros movimientos anormales no epilépticos en pacientes con movimientos y posturas anormales, así como deterioro del estado de conciencia. (2)
<p>LCR</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Anormal en etapas iniciales de la enfermedad en 80% de los pacientes.(2) • Las alteraciones más frecuentemente reportadas son pleocitosis linfocitaria, hiperproteinorraquia leve a moderada y bandas oligoclonales en 60% de los pacientes.(2,4)

<p>BIOPSIA CEREBRAL</p>	<ul style="list-style-type: none"> No es una herramienta que se emplee de forma rutinaria en el abordaje y diagnóstico de la encefalitis anti-NMDAr. El resultado de 15 biopsias cerebrales, de la serie más larga encontrada en la literatura, fueron normales o con hallazgos inespecíficos, como infiltrado linfocitario perivascular, infiltrados parenquimatosos de células T y activación microglial.(2,8)
<p>ANTICUERPOS ANTI RECEPTOR NMDA EN LCR</p>	<ul style="list-style-type: none"> Su presencia se considera siempre patológica y confirma el diagnóstico de encefalitis anti-NMDAr.(2) Es el hallazgo más específico para el diagnóstico. La información en la literatura es limitada acerca de la utilidad de los anticuerpos séricos.(31)

[DIAGNOSTICO DIFERENCIAL]

La gran variabilidad en la presentación clínica de esta enfermedad puede hacer sospechar en distintas patologías en las diferentes fases de su evolución.(7,15) Los principales diagnósticos diferenciales en niños son:

- Neuroinfecciones (virus herpes simple, mycoplasma, enterovirus, herpes virus tipo 6, virus de Epstein-Barr, influenza, entre otros).
- Otras encefalitis autoinmunes/inflamatorias (EMDA, encefalitis límbicas asociadas a anticuerpos LGI1, AMPA, CASPR2)
- Encefalitis post o para-infecciosa
- Otras enfermedades autoinmunes que afectan SNC (neurolupus, vasculitis primarias o secundarias de SNC)
- Intoxicación/Abuso de sustancias
- Efectos adversos de fármacos antipsicóticos (Síndrome neuroléptico maligno)
- Otros trastornos psiquiátricos primarios(18,19,25)

[TRATAMIENTO]

El pilar del tratamiento es la inmunoterapia y la detección y extirpación de tumores cuando se encuentran asociados.(8,26,27). Se dividen en tratamientos de primera y segunda línea, empleándose en forma distinta si se encuentra el paciente en fase aguda o en fase de mantenimiento, como se explica a continuación.

TRATAMIENTO AGUDO

- ***PRIMERA LINEA***

-ESTEROIDES

Los esteroides se administran en esquemas distintos dependiendo de la fase de la enfermedad. Para la fase aguda se emplean intravenosos y para la fase de mantenimiento se administran esteroides por vía oral.

-Pulsos intravenosos de metilprednisolona calculados a 30mg por kilogramo por dosis, cada 24 horas durante 3 a 5 días y como dosis máxima 1 gramo por día.

Estos bolos se podrían repetir, de ser necesario cada 4-6 semanas, seguidos de prednisona por vía oral (por periodos variables de semanas a meses).(28)

-GAMMAGLOBULINA INTRAVENOSA (GGIV)

La cual se calcula a 2 gramos por kilogramo por dosis, administrada durante 2 días o bien 0.4 gramos por kilogramo por dosis durante 5 días.

Puede ser administrado en una única dosis o en forma mensual durante un periodo de 3 meses o incluso mayor, dependiendo de la respuesta de los síntomas. (28)

-PLASMAFERESIS

Puede considerarse como una alternativa para la GGIV. La recomendación es que se calcule cada recambio a 50ml por kilogramo de peso en días alternos, hasta completar 5 a 7 recambios.

Para los pacientes resistentes a esteroides podrían responder a la GGIV o a la plasmaféresis.(28)

La plasmaféresis es considerada una maniobra terapéutica de primera línea, sin embargo la recomendación es iniciar con terapias menos invasivas. Los resultados reportados son similares a los obtenidos con el empleo de GGIV.

- **SEGUNDA LINEA**

-RITUXIMAB

Calculado a 375mg por cada metro cuadrado de superficie corporal, en forma semanal hasta completar 4 dosis.

Esta opción se reserva para aquellos pacientes con cuadros graves y refractarios, con respuesta parcial o sin respuesta a los tratamientos de primera línea.(28)

-CICLOFOSFAMIDA

Calculada a 750mg por cada metro cuadrado de superficie corporal por cada dosis. Habitualmente se administra en forma mensual durante 3 a 6 meses, o hasta que se presente mejoría clínica, con prácticamente las mismas indicaciones que el Rituximab. (28)

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

-PREDNISONA VIA ORAL

La dosis recomendada es 1 a 2 mg por kilogramo de peso por día, máximo 60 a 80 mg al día, la duración es variable, puede fluctuar de semanas a meses, individualizándose y dependiendo de la mejoría clínica del paciente. (28)

-GGIV MENSUAL

Dosis sugerida de 0.4-1 gramo por kilogramo por dosis.

-MICOFENOLATO DE MOFETILO

Calculado a 600mg por metro cuadrado de superficie corporal, dividido en dos dosis al día, máximo 2 gramos al día.

-AZATIOPRINA

A la dosis de 1-3 mg por kilogramo por día, vía oral en una única dosis al día.(28)

-METOTREXATE

A dosis de 10mg por cada metro cuadrado de superficie corporal por dosis semanal, fraccionada de lunes a viernes y descansando los fines de semana, con suplemento de ácido fólico a 4mg/día durante el periodo en que se administra el metotrexate.(30)

- Se sugiere emplear micofenolato de mofetilo o azatioprina en aquellos pacientes con dependencia a esteroides o con recaídas durante el tratamiento con esteroides.

-RITUXIMAB O CICLOFOSFAMIDA

Se consideran para la fase de mantenimiento en casos graves con alto riesgo de recaídas. Con las mismas dosis y esquema como los previamente mencionados en el tratamiento agudo.(28,30)

[PRONOSTICO]

Se han descrito índices de recuperación completa o con secuelas leves hasta en 75-80% de los pacientes durante un seguimiento a dos años.(8,18,24) El resto de los pacientes presentan secuelas graves o fallecen.(8) Este 80% de mejoría se ha descrito en pacientes con causa tumoral asociada, en aquellos de causa no tumoral se reporta una mejoría del 48% con la terapia de primera línea, y de 65% con la segunda línea de tratamiento.(3,4,8)

Se han descrito recaídas en hasta 25% de los pacientes entre un mes y 8 años después de la recuperación inicial, con una mortalidad que oscila en el 7%.(4,9) Las recaídas se definen como aparición de nuevos síntomas o empeoramiento de los síntomas pre-existentes después de 2 meses de mejoría o estabilización(10), es frecuente que se presente entre los 3 y 24 meses después del primer episodio, los factores de riesgo descritos son haber recibido solo tratamiento de primera línea, suspender esteroides, no recibir tratamiento inmunológico de mantenimiento y títulos altos de anticuerpos anti-NMDAr en LCR.(20,28)

Los dos factores considerados como predictores de buen pronóstico son síntomas leves durante su evolución sin ameritar en ningún momento de la evolución cuidados intensivos y el inicio temprano del tratamiento.(8,10,16)

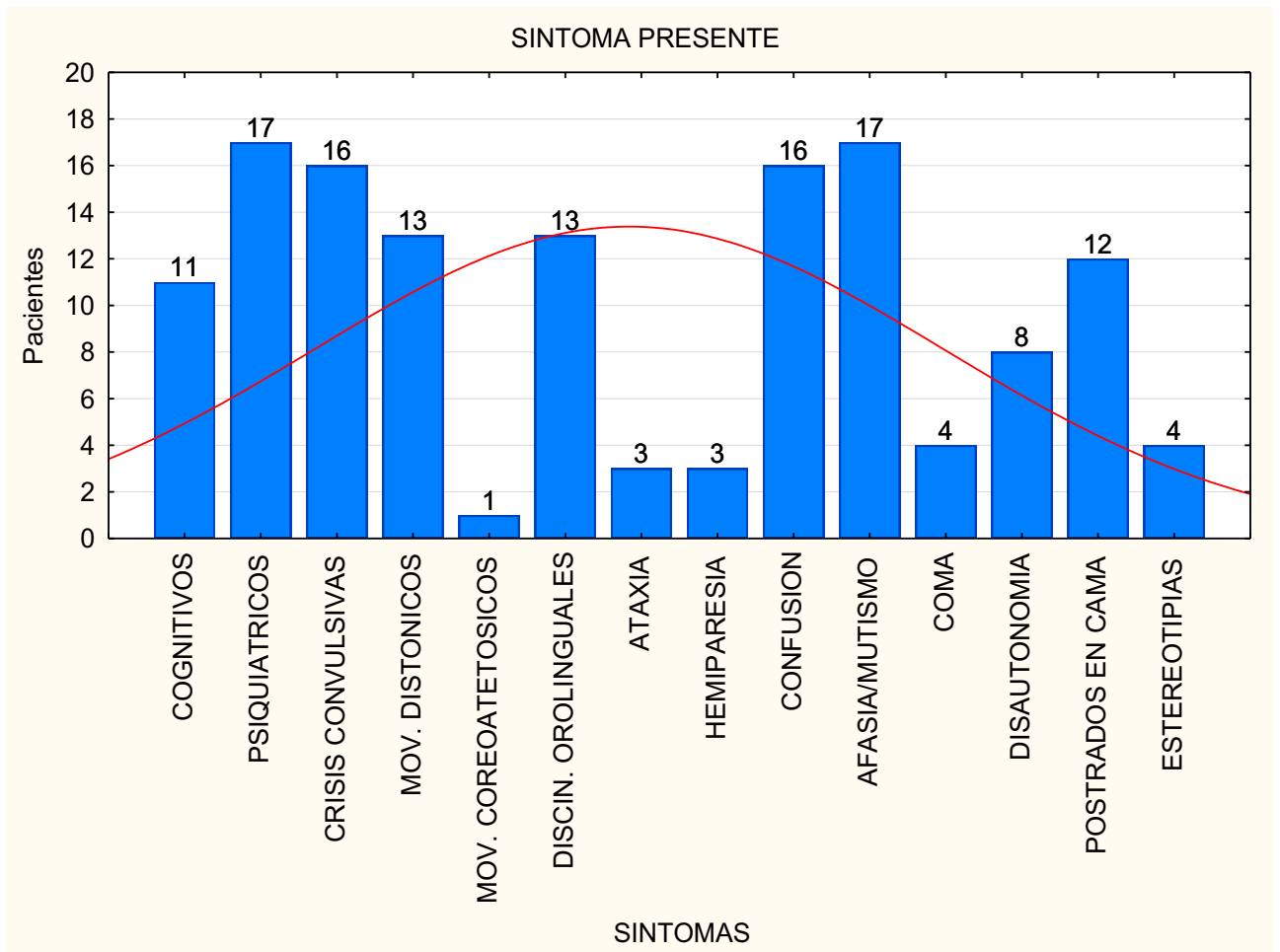
La recuperación de los síntomas es un proceso de múltiples etapas que suceden habitualmente en forma reversa a como iniciaron. Mejora inicialmente el estado de alerta conforme la función autonómica se estabiliza, el patrón respiratorio, los trastornos del movimiento y finalmente mejoría del lenguaje. Durante este periodo pueden exacerbarse nuevamente los síntomas psicóticos y presentarse de nuevo agitados, irritables y agresivos, el comportamiento social y las funciones ejecutivas son las últimas en mejorar; estas últimas pueden mejorar solo parcialmente y persistir por varios meses.

El título de anticuerpos anti-NMDAr en el LCR se ha correlacionado con la gravedad del cuadro, con la mejoría clínica posterior al tratamiento y por tanto con el pronóstico, sin recomendarse como herramienta de seguimiento en los pacientes a menos que exista mala respuesta al tratamiento.(8,19)

[PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LA SERIE DE PACIENTES]

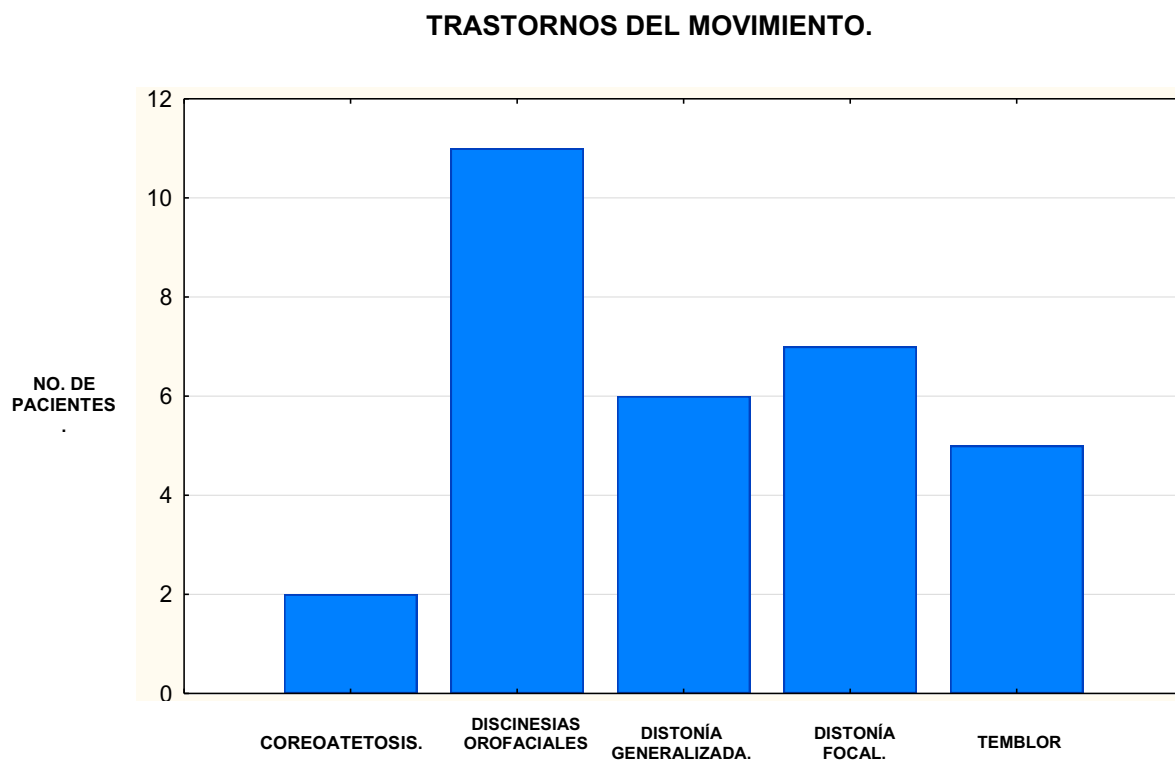
El rango de edad de estos pacientes osciló entre 2.8 a 17.5 años. Los principales síntomas al ingreso se resumen en la tabla 3.

TABLA 3. PRINCIPALES SÍNTOMAS AL INGRESO.



Los trastornos del movimiento fueron frecuentes y graves, el trastorno de movimiento más frecuente fueron las discinesias orofaciales y de extremidades que asociadas a un síndrome encefálico consideramos como marcador clínico de esta entidad. Los principales trastornos del movimiento se resumen en la tabla 4.

TABLA 4. TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO.



La tabla 5 resume los datos clínico-epidemiológicos de la serie de pacientes.

TABLA 5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS, PRUEBAS DIAGNÓSTICAS Y TRATAMIENTO.

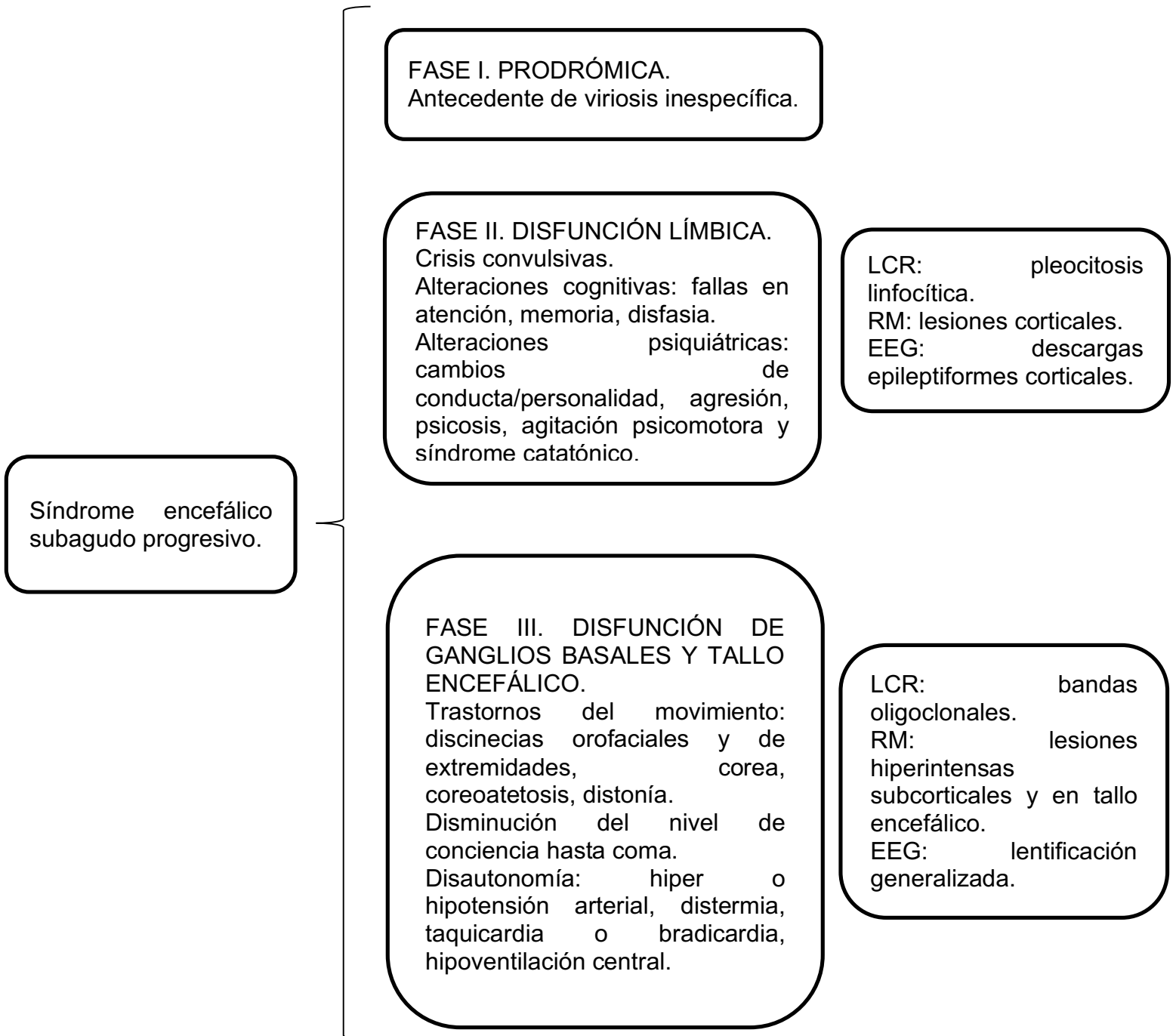
	<10 AÑOS	>10 AÑOS	TODOS LOS PACIENTES
NÚMERO DE PACIENTES.	6 (35.2%)	11 (64.7%)	17(100%)
SEXO FEMENINO.	1(5.8%)	6(35.2%)	7(41.1%)
SEXO MASCULINO.	5(29.4%)	5(29.4%)	10(58.8%)
ASOCIACIÓN CON TUMORES.	0	0	0
ASOCIACIÓN CON AGENTES INFECCIOSOS.	2(11.7%)	4(23.5%)	6 (35.2%)
SÍNTOMAS PSIQUIÁTRICOS.	6(35.2%)	11(64.7%)	17(100%)
SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS.	6(35.2%)	10(58.8%)	16(94%)
ESTADO EPILÉPTICO	2(11.7%)	0	2(11.7%)
DISAUTONOMÍA.	1(5.8%)	7(41.1%)	8(47%)
DISCINESIAS OROFACIALES	5(29.4%)	6(35.2%)	11(64.7%)
EEG ANORMAL.	6(35.2%)	6(35.2%)	12(70.4%)
RM ANORMAL.	1(5.8%)	7(41.1%)	8(47%)
LCR ANORMAL.	1(5.8%)	1(5.8%)	2(11.7%)
DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN.	28-84 días (MEDIA:56 días)	21-196 días (MEDIA:207 días)	28-196 días (MEDIA: 65 días)
TRATAMIENTO CON ESTEROIDES IV.	3(17.6%)	8(47%)	11(64.7%)
TRATAMIENTO CON GGIV.	6(35.2%)	11(64.7%)	17(100%)
PLASMAFÉRESIS.	0	0	0
RITUXIMAB.	3(17.6%)	2(11.7%)	5(29.4%)
CICLOFOSFAMIDA.	0	1(5.8%)	1(5.8%)

Para valoración de gravedad se empleó la escala de Rankin modificada, los resultados se resumen en la tabla 6.

TABLA 6. COMPARACIÓN DE ESCALA DE RANKIN AL INGRESO Y 6 MESES DESPUÉS.

ESCALA DE RANKIN MODIFICADA.	AL INGRESO.	A LOS 6 MESES.
0: ASINTOMÁTICO.	0	6/17
1: SIN INCAPACIDAD SIGNIFICATIVA.	0	5/17
2: DISCAPACIDAD LEVE.	0	2/17
3: DISCAPACIDAD MODERADA.	0	3/17
4: DISCAPACIDAD MODERADAMENTE GRAVE.	5/17	0
5: DISCAPACIDAD GRAVE.	12/17	1/17
6: MUERTE	0	0

FLUJOGRAMA DE ABORDAJE EN PACIENTES CON ENCEFALITIS POR ANTICUERPOS ANTI-RECEPTOR NMDA.



ENCEFALITIS AUTOINMUNE POSTERIOR A ENCEFALITIS HERPETICA.



EVOLUCION TORPIDA A PESAR DEL TRATAMIENTO ANTIVIRAL.



Presencia de coreoatetosis

Presencia de encefalitis límbica.

Lesiones inflamatorias progresivas en resonancia magnética.

PCR negativa para herpesvirus en LCR y citoquímico normal.

PASOS INICIALES EN EL ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y PRUEBAS ESPECÍFICAS:

1. EXÁMENES GENERALES PARA EXCLUIR OTRAS CAUSAS DE ENCEFALITIS:

- Biometría hemática
- Tiempos de coagulación
- Pruebas de función hepática
- CPK
- Exámen general de orina
- Serologías: VEB (IgA, IgM, IgG), Mycoplasma pneumoniae (IgG, IgM)
- Perfil inmunológico: ANA, ANCA, anti-beta2 glucoproteína, anti-cardiolipinas.
- Perfil tiroideo y anticuerpos anti-tiroideos: anti-tiroglobulina y anti-mieloperoxidasa.
- Análisis de líquido cefalorraquídeo: Presión de apertura, citoquímico, tinción de Gram y tinta china, cultivos bacterianos, perfil viral con PCR para **HVS1** y 2, **HV6**, **HV7**, **CMV**, **VEB**.
- Estudios para microorganismos poco comunes si existe sospecha: Cultivos y antígenos para hongos y PCR para M. Tuberculosis.

2. EXÁMEN ESPECÍFICO: ESTÁNDAR DE ORO.

- Anticuerpos anti receptor de NMDA en LCR por método de inmunofluorescencia indirecta en tejido de células transfectadas. Determinación cualitativa y/o cuantitativa. Sensibilidad de 100% contra 85.6% en suero. Los anticuerpos séricos negativos no descartan el diagnóstico.

3. AL CONFIRMAR EL DIAGNÓSTICO: EXÁMENES COMPLEMENTARIOS.

- Ultrasonido pélvico para descartar neoplasias.
- PET con FDG: hipermetabolismo estriatal y cortical sugestivo de inflamación, hipometabolismo relacionado a hipofunción neuronal causada por la endocitosis del receptor NMDA.
- EEG y RM ya descritos.

FLUJOGRAMA DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON ENCEFALITIS POR ANTICUERPOS ANTI-RECEPTOR NMDA.

TRATAMIENTO INMUNOLÓGICO AGUDO DE PRIMERA LÍNEA.

a) ETIOLOGÍA NO TUMORAL

- Gammaglobulina intravenosa***: Dosis 2gr/kg/dosis dividido en 2 dosis durante 2 días o 0.4gr/kg/día por 5 días
- Metilprednisolona intravenosa***: Dosis 30mg/kg/día por 3 a 5 días (dosis máxima de 1gr/día)
- Plasmaféresis***: recambios de 50ml/kg en días alternos, hasta completar 5-7 recambios.

b) ETIOLOGÍA TUMORAL

- Resección tumoral + Terapia inmunológica de primera línea(*)**

-No existe un protocolo establecido para determinar orden, repetir ciclos o dar tratamientos combinados.

TRATAMIENTO INMUNOLÓGICO AGUDO DE SEGUNDA LÍNEA.

- **Rituximab**: Dosis de 375mg/m²/dosis/semana por 4 dosis
- **Ciclofosfamida**: Dosis de 750mg/m²/dosis/mes durante 3 a 6 meses hasta que el paciente presente mejoría clínica

-Indicaciones para tratamiento de segunda línea: pobre respuesta al tratamiento de primera línea en las primeras 4 semanas, escala modificada de Rankin mayor o igual a 4 post-tratamiento y pacientes con recaída.

TRATAMIENTO INMUNOLÓGICO DE MANTENIMIENTO.

- **Prednisolona vía oral**: Dosis de 1-2mg/kg/día con reducción en semanas a meses.
- Gammaglobulina IV**: Dosis de 0.4gr/kg/día en forma mensual.
- **Micofenolato de mofetilo**: Dosis 600mg/m²/día cada 12hrs (máximo 2gr/día).
- **Azatioprina**: Dosis de 1-3mg/kg/día.
- Metotrexate**: Dosis de 10mg/m²/semana 2 días por semana.

*-Rituximab o ciclofosfamida en casos graves.
- No existe un consenso de duración del tratamiento.*

SUGERENCIAS PARA EL SEGUIMIENTO.

-Punción lumbar al diagnóstico, al terminar el tratamiento de segunda línea (si aplica) y a los 12 meses del inicio de los síntomas y en forma anual para análisis de citoquímico y determinación de anticuerpos anti-RNMDA.

-PET con FDG al diagnóstico, al terminar el tratamiento de primera línea y al terminar el tratamiento de segunda línea (si aplica).

-EEG al diagnóstico, al completar tratamiento de primera línea, al completar tratamiento de segunda línea (si aplica), a los 2 meses y a los 6 meses después del inicio de los síntomas.

-RM al diagnóstico, a los 6 meses y a los 12 meses del inicio de los síntomas (atrofia cortical reversible, evolución de lesiones hiperintensas).

-Ultrasonido pélvico cada 6 meses durante 2 a 4 años del inicio de los síntomas, en los pacientes con etiología no determinada.

-Valoración neuropsicológica a los 3 meses después del egreso hospitalario y a los 12 meses del inicio de los síntomas.

SUGERENCIAS DE DURACIÓN DEL TRATAMIENTO INMUNOLÓGICO DE MANTENIMIENTO.

-Prednisona de 6 a 12 meses, la duración dependerá de la evolución del paciente.

-Micotenolato de Mofetilo durante 2 años, lo cual dependerá de la evolución de los síntomas.

SEGUIMIENTO AMBULATORIO.

-Valoración mensual durante los primeros 6 meses del egreso.

-Bimensual de los 6 a los 12 meses.

-Trimestral a partir de los 12 meses y en adelante.

-Al suspender tratamiento de mantenimiento citas mensuales por 1 año para identificar tempranamente síntomas de recaída.

[RESULTADOS]

- 1) La media de edad encontrada fue de 11.8 años, con un rango de 2.8 años a 17.5 años, el grupo etario más afectado fue el de los adolescentes (11 pacientes o 65%), sin diferencia significativa en relación al género.
- 2) La incidencia calculada de encefalitis anti-RNMDA en el Instituto Nacional de Pediatría es de 29 casos por cada 1,000 pacientes que ingresan al servicio de neurología.
- 3) Todos los pacientes a su ingreso mostraban un síndrome confusional asociado a síntomas psiquiátricos, crisis convulsivas y trastornos del movimiento.
- 4) Los principales síntomas psiquiátricos encontrados fueron agresividad, coprolalia, ansiedad, alucinaciones, aislamiento, ideas delirantes, depresión, compulsión y obsesión.
- 5) Las crisis convulsivas más frecuentes correspondieron al tipo focal con generalización secundaria.
- 6) El trastorno del movimiento más frecuente e incapacitante fueron las discinesias orofaciales.
- 7) Se presentó la forma catatónica en 8 pacientes (47%) y 90% de estos pacientes cursaron con rabdomiólisis y síntomas de disautonomía.
- 8) Se detectaron 3 pacientes adolescentes (18%) con manifestaciones límbicas puras caracterizadas principalmente por afasia, fallas en atención, memoria, labilidad emocional y crisis convulsivas sin trastorno del movimiento, en 2 de estos pacientes (12%) se documentó neuroinfección por herpes.
- 9) La etiología más frecuente fue la infecciosa, los agentes identificados fueron herpes simple en 1 (6%), 3 pacientes con HV6 (35%), VEB en 2 pacientes (12%), indeterminada en 10 pacientes (60%), una paciente presentó asociación con Lupus Eritematoso Sistémico y en ninguno se encontraron neoplasias.
- 10) Cuatro pacientes (24%) ameritaron cuidados intensivos, 7 (41%) presentaron alteración en la mecánica de deglución y ameritaron colocación de sonda de

gastrostomía, 2 (12%) requirieron traqueostomía; para el final del seguimiento habían sido retiradas en el 100% de los pacientes.

- 11) El citoquímico de LCR fue normal en 15 pacientes (88%), en 12% se encontró pleocitosis monocítica.
- 12) La RM cerebral con gadolinio se reportó anormal en 11 pacientes (65%), los hallazgos más frecuentes fueron hiperintensidades subcorticales de sustancia blanca, y atrofia corticosubcortical, solo 1 paciente con antecedente de herpes simple tipo 1 exhibió un proceso inflamatorio progresivo.
- 13) El EEG fue anormal en 100%, los hallazgos más comunes fueron lentificación fronto-temporo-parietal en 100%, actividad epileptiforme en 47% y estado eléctrico en 12%.
- 14) El ultrasonido gonadal se reportó negativo para neoplasia en 100% de los casos.
- 15) En relación al tratamiento, a todos los pacientes con sospecha de EA se administró como primera opción GGIV a 1gr/kg/dosis, al confirmarse la enfermedad se completó la dosis a 2gr/kg/dosis, si a la semana persistían los síntomas se administró metilprednisolona IV a 30mg/kg/dosis (máximo 1gramo/dosis) durante 5 días; 11 pacientes (65%) recibieron tratamiento mixto con GGIV y metilprednisolona, 7 pacientes (41%) recibieron más de 2gr de GGIV.
- 16) Trece pacientes (76%) respondieron satisfactoriamente al tratamiento de primera línea con GGIV y metilprednisolona, 5 (30%) requirieron tratamiento de segunda línea con rituximab, en solo 1 paciente (6%) se administró rituximab en conjunto con ciclofoscamida. Durante su seguimiento todos recibieron tratamiento inmunológico de sostén con ácido micofenólico y prednisona.

[CONCLUSIONES]

- 1) La encefalitis anti-RNMDA es una enfermedad subaguda, progresiva y grave que puede causar la muerte sin tratamiento, por lo que es importante su reconocimiento y tratamiento específico oportuno ya que es potencialmente reversible y con probabilidad disminuir las secuelas.
- 2) Ante pacientes con síntomas de encefalitis límbica debe sospecharse encefalitis anti-RNMDA y esta podría seguir a una neuroinfección herpética.
- 3) Se necesitan más protocolos de investigación prospectivos y aleatorizados para definir cuál es la mejor ruta terapéutica escalonada, combinación de fármacos y duración óptima de los tratamientos de primera, segunda línea y mantenimiento en estos pacientes.

[BIBLIOGRAFIA]

1. Matthew S. Kayser, Josep Dalmau. Anti-NMDA receptor encephalitis, autoimmunity, and psychosis. *Schizophrenia Research* 2014;10:920-5.
2. Josep Dalmau, Eric Lancaster, Eugenia Martínez-Hernández, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDA Encephalitis. *Lancet Neurol* 2011;10:63-74.
3. Klaus-Peter Wandinger, Sandra Saschenbrecker, Winfried Stoecker, Josep Dalmau. Anti-NMDA-receptor encephalitis: A severe, multistage, treatable disorder presenting with psychosis. *Journal of Neuroimmunology* 2011;213:86-91
4. Maarten J Titulaer, Lindsey McCracken, Josep Dalmau, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12:157-65.
5. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008;7:1091-98.
6. Helen Barry, Susan Byrne, Elizabeth Barrett, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: review of clinical presentation, diagnosis and treatment. *BJPsych Bulletin* 2015;39, 19-23.
7. Allen D. DeSena, Benjamin M. Greenberg, Donna Graves. Three Phenotypes of Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antibody Encephalitis in Children: Prevalence of Symptoms and Prognosis. *Pediatric Neurology* 51 (2014):542-549.
8. Preetha S. Kuppuswamy, Christopher Robert Takala, Christopher L. Sola. Management of psychiatric symptoms in anti-NMDAR encephalitis: a case series, literature review and future directions. *General Hospital Psychiatry* 2014;36:388-391.
9. Josep Dalmau. Limbic Encephalitis and Variants Related to Neuronal Cell Membrane Autoantigens. *Rinsho Shinkeigaku* 2008;48(11):871-4.
10. Alana Salvucci, Irisa M. Devine, David Hammond, et al. Pediatric Anti-NMDA (N-methyl-D-Aspartate) Receptor Encephalitis. *Pediatr Neurol* 2014;50:507-510.
11. Eszter Lazar-Molnar, Anne E. Tebo. Autoimmune NMDA receptor encephalitis. *Clinica Chimica Acta* 2015;438:90-97.

12. Fredy J. Revilla, Matthew D. McMasters, Christopher A. Kobet, et al. Encefalitis asociada a anticuerpos contra los receptores NMDA: Reconocimiento de un Nuevo síndrome neuropsiquiátrico. *Rev Neuropsiquiatr* 2010;73:20-25.
13. John C. Probasco, David R. Benavides, Anthony Ciarallo, et al. Electroencephalographic and fluorodeoxyglucose-positron emission tomography correlates in anti-N-methyl-D-aspartate receptor autoimmune encephalitis. *Epilepsy and Behavior* 2014;2:174-178.
14. Ronny Wickstrom, Asa Fowler, Gerald Cooray, et al. Viral triggering of anti-NMDA receptor encephalitis in a child – An important cause for disease relapse. *Euro Joun Pediatr Neurol* 2014;18:543-546.
15. Kumaran Deiva, Maria Carmela Pera, Hélène Maurey, et al. Sudden and isolated Broca’s aphasia: A new clinical phenotype of anti NMDA receptor antibodies encephalitis in children. *Eur Journ of Pediatr Neurol* 2014;18:790-792.
16. Soo Yeon Kim, Sun ah Choi, Hye Won Ryu, et al. Screening Autoimmune Anti-neuronal Antibodies in Pediatric Patients with Suspected Autoimmune Encephalitis. *Journal of epilepsy research* 2014;4:55-61.
17. Tha s Armangue, Maarten J. Titulaer, Ignacio Málaga, et al. Pediatric Anti-N-methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. Clinical Analysis and Novel Findings in a Series of 20 Patients. *J Pediatr* 2013;162:850-6.
18. Harry E. Peery, Gregory S. Day, Shannon Dunn, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis. The disorder, the diagnosis and the immunobiology. *Autoimmunity reviews* 2012;11:863-872.
19. Hyunjin Kim, Hanuk Ryu, Joong Koo Kang. Anti-NMDA Receptor Antibody Encephalitis Presenting with Unilateral Non-convulsive Status Epilepticus in a Male Patient 2015;5:17-19.
20. Hao Ding, et al. Molecular Pathogenesis of Anti-NMDAR Encephalitis. *BioMed Research International* 2015;19(9):813-825.
21. M. Cristina González-Toro, Roc o Jadraque-Rodríguez, Angela Sempere-Pérez, et al. Encefalitis antirreceptor de NMDA: dos casos pediátricos. *Rev Neurol* 2013;57:504-8.

22. Wenjuan Guan, Zhenqiang Fu, Hui Zhang, et al. Non tumor Associated Anti-N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) Receptor Encephalitis in Chinese Girls With Positive Anti-thyroid Antibodies. *Journal of Child Neurology* 2015;1-4.
23. Michael K. Hole, Vanda A. Lennon, Marc L. Cohen, et al. NMDA Receptor Encephalitis: Late Treatment Also Effective. *Pediatr Neurol* 2014;50:115-116.
24. Maarten J Titulaer, Lindsey McCracken, Josep Dalmau, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12:157-65.
25. Eszter Lazar-Molnar, Anne E. Tebo. Autoimmune NMDA receptor encephalitis. *Clinica Chimica Acta* 2015;438:90-97.
26. Romana Hoftberger. Neuroimmunology: an expanding frontier in autoimmunity. *Frontiers in Immunology* 2015;6: 206-210.
27. Manoj K. Mittal, Alejandro A. Rabinstein, Sara E. Hocker, et al. Autoimmune Encephalitis in the ICU: Analysis of Phenotypes, Serologic Findings, and Outcomes. *Neurocrit Care* 2015;28:196-207.
28. Jehan Suleiman, Russell C Dale. The recognition and treatment of autoimmune epilepsy in children. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2015;57:431-440.
29. Klaus-Peter Wandinger, Sandra Saschenbrecker, Winfried Stoecker, Josep Dalmau. Anti-NMDA-receptor encephalitis: A severe, multistage, treatable disorder presenting with psychosis. *Journal of Neuroimmunology* 231(2011)86-91.
30. Bravo-Oro A, Abud-Mendoza C, Quezada-Corona A, Dalmau J, Campos-Guevara V. Encefalitis por anticuerpos contra el receptor de NMDA: experiencia con seis pacientes pediátricos. Potencial eficacia del metotrexato. *Rev Neurol* 2013;57(9):405-410.
31. Gresa-Arribas, N., Titulaer, M.J., Torrents, A., Aguilar, E., McCracken, L., Leypoldt, F., Gleichman, A.J., Balice-Gordon, R., Rosenfeld, M.R., Lynch, D., Graus, F., Dalmau, J., 2014. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol.* 13, 167–177.