



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DE LABORATORIO Y
GABINETE DE PACIENTES CON ENCEFALITIS AUTOINMUNE
ANTI-RECEPTOR N-METIL-D-ASPARTATO REFRACTARIOS A
TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**ESPECIALISTA EN
NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DRA. ANA ISABEL RODRIGUEZ GARCÍA.

TUTOR:

DRA. PATRICIA HERRERA MORA.

Ciudad de México

2020.





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).

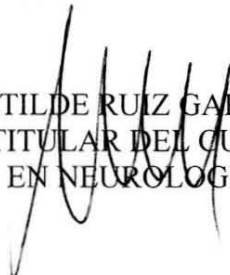
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DE LABORATORIO Y GABINETE
DE PACIENTES CON ENCEFALITIS AUTOINMUNE ANTI-
RECEPTOR N-METIL-D-ASPARTATO REFRACTARIOS A
TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA**



DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS 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
LA ESPECIALIDAD EN NEUROLOGIA PEDIATRICA



DRA. PATRICIA HERRERA MORA
COORDINADORA DE TESIS

Encefalitis autoinmune anti-receptor N-metil D- Aspartato

Encefalitis anti-R-NMDA

INDICE

1.-Introducción	5
2.-Marco teórico	6
2.1 Epidemiología	6
2.2 Fisiopatología	7
2.3 Presentación Clínica	8
2.4 Fenotipos	8
2.4.1 Asociación con Neoplasias	9
2.4.2 Asociación con Otros Síndromes Inmunológicos	9
2.5 Diagnóstico	10
2.6 Tratamiento	11
2.7 Respuesta al tratamiento	12
2.8 Recaídas	12
2.9.- Estudios paraclínicos	14
2.9.1 LCR	14
2.9.2 Electroencefalograma	15
2.9.3 Resonancia Magnética	15
2.9.4 PET	15
2.10.- Factores pronósticos	16
3.-JUSTIFICACION	17

4.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
5.-PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	17
6.-HIPOTESIS	18
7.-OBJETIVOS	18
8.-MATERIAL Y METODOS	19
9.-POBLACIÓN	19
10.-TAMAÑO DE LA MUESTRA	20
11.-DISEÑO DE ESTUDIO.	20
12.- RESULTADOS	21
13.- DISCUSIÓN	23
14.- CONCLUSIONES	24
15.- TABLAS	25
16.-BIBLIOGRAFIA	35

1.-INTRODUCCIÓN

La encefalitis anti R-NMDA es una enfermedad autoinmune en contra de los receptores de superficie neuronal NMDA^{1,2,3,4}. Es progresiva, pone en riesgo la vida del paciente y se presenta posterior a un proceso infeccioso y en ocasiones se asocia a ciertos tumores malignos^{1,5,6,7,20}.

Fue descrita por primera vez en el 2005 por Josep Dalmau en 4 mujeres con teratoma de ovario que presentaban síntomas psiquiátricos prominentes, pérdida de la memoria, disminución del nivel de conciencia, hipoventilación central y la identificación de anticuerpos contra R- NMDA. A este trastorno se le llamó: "Encefalitis anti R-NMDA". Se han identificado en pacientes con edad de 8 meses a 82-85 años^{1,2,3,4,5,7,8,10,13,17,20}

El receptor NMDA está compuesto por subunidades conocidas como NR1 y NR2, juega un rol esencial en la función ejecutiva que incluye la habilidad para planear, organizar, mantener la atención, regular el comportamiento y las emociones. Posterior a un proceso infeccioso o la presencia de un tumor existe producción de anticuerpos que originan la internalización de los receptores NMDA al cuerpo neuronal lo que ocasiona alteración en la función y sinapsis neuronal. (2, 4,5, 7,10,13,17)

Los pacientes presentan síntomas psiquiátricos y neurológicos, los primeros son mas prominentes en los adultos en comparación con los niños al inicio de la enfermedad. Durante la evolución ambos grupos terminan presentando características similares^{1,7,10,13,17,20}.

El tratamiento se divide en inmunoterapia de primera y segunda línea. El tratamiento de primera línea se basa en la administración de glucocorticoides, gammaglobulina intravenosa (GGIV) a dosis altas y/o plasmáferesis, solos o combinados sin existir un orden específico para la administración de cada uno. En caso de no haber mejoría clínica en 4 semanas, después de la administración de la primera línea de tratamiento, se indica el tratamiento de segunda línea con rituximab ó ciclofosfamida solos o combinados. Actualmente no hay guías de tratamiento para el seguimiento a largo plazo. Existe riesgo de recaída hasta el 12-25% de los pacientes^{1,2,3,5,13,20,21}

El 47 a 53% de los pacientes responde a tratamiento de primera línea^{1,13,22}, quienes reciben tratamiento de segunda línea el 57% tienen mejoría y del 5 a 10% de los pacientes fallecen^{1,13,22}. Los factores asociados a buen pronóstico ha sido sobre todo la administración agresiva y temprana de inmunoterapia, la menor severidad de los síntomas y la no admisión a terapia intensiva.^{1,13,22}

Más del 75% de los pacientes tienen una recuperación sustancial que ocurre en sentido inverso al desarrollo de la enfermedad y está asociado con una disminución de los niveles de anticuerpos⁽¹⁹⁾.

2.-MARCO TEORICO

En el 2005 el doctor Josep Dalmau, describió los primeros casos de encefalitis anti-R NMDA caracterizados por síntomas psiquiátricos prominentes , pérdida de la memoria , disminución del nivel de la conciencia e hipo ventilación central en cuatro mujeres jóvenes con teratoma de ovario ^{1,2,3,4}. Éstas mujeres presentaban anticuerpos contra un antígeno altamente expresado en el hipocampo, identificado como receptor N-metil- D -aspartato (R-NMDA) . El trastorno fue llamado " encefalitis anti-R-NMDA " . Ha sido reconocido en pacientes de todas las edades, pero con mayor frecuencia en adultos jóvenes y niños con o sin teratoma de ovario. ^(1,2,3,4) La encefalitis autoinmune anti-R-NMDA es una enfermedad progresiva que pone en riesgo la vida del paciente y tiene asociación con ciertos tumores malignos , también puede presentarse posterior a una encefalitis viral. ^(1,3,4) y tiene un ingreso a terapia intensiva hasta en el 70% de los casos ^(1,13).

2.1 EPIDEMIOLOGIA

La incidencia de encefalitis anti-r-NMDA es de 1-5 por millón anualmente ⁽¹³⁾. Gable *et. al* reportó que la frecuencia de la encefalitis autoinmune anti r-NMDA sobrepasó la etiología viral por HVS en pacientes jóvenes que formaron parte del Proyecto de Encefalitis de California ^(5,18).

Es más frecuente en mujeres 8:2 ⁽¹³⁾ se ha descrito una frecuencia mayor en hombres <12 años y > 45 años^(1,3,7). Afecta a la población < 18 años en un 37% de los casos y en los mayores de 45 años en un 5% ^{.(1,3,7)}

Afecta pacientes desde 8 meses de edad hasta 85 años. ²⁰

2.2.- FISIOPATOLOGIA

Los receptores NMDA son receptores de glutamato, ligandos de canales de cationes con papeles complejos y cruciales en la transmisión sináptica y la plasticidad de las redes neuronales ^(4,8)

El receptor NMDA esta compuesto por subunidades conocidas como NR1 y NR2. Las subunidades NR1 y diversos tipos de subunidades NR2 se combinan comúnmente como tetrámeros para formar diferentes subtipos de receptor NMDA , cada uno con diferente función neurológica, propiedades farmacológicas , distribución anatómica e interacciones con otros receptores y mensajeros intracelulares distintos. ^(4, 5, 8) Los receptores NR1 (que se une a glicina ⁶⁾ y NR2 (que se une a glutamato ⁶⁾también son conocidos como GluN1 y GluN2 . ⁽⁸⁾

La densidad y tipo de receptor NMDA varia con la edad y la localización cerebral. Está ampliamente distribuido a través del cerebro incluyendo el sistema límbico con involucro de la memoria , emociones , funcion normal del comportamiento y la función cognitiva. ^(4, 5,6, 8) En la corteza pre-frontal y estructuras fronto-estriatal juega un rol esencial en la función ejecutiva, incluyendo la habilidad para planear, organizar, mantener la atención y regularizar el comportamiento y las emociones. ^(4,5,8)

Los receptores NMDA estan presentes en las neuronas presinápticas GABA, y cuando se antagonizan estas neuronas los receptores NMDA ocasionan desinhibición. ⁽⁸⁾ La hiperactivación de los receptores NMDA causa excitotoxicidad que puede provocar muerte neuronal y neurodegeneracion crónica, mecanismo propuesto para explicar la epilepsia, demencia e infarto ⁸. En contraste, la hipoactivación de estos receptores ocasionan desarrollo de estados psiquiatricos y pueden producir síntomas de esquizofrenia. ⁽⁸⁾

Los receptores NMDA presentan un epítope extracelular en la subunidad Glutamato N1 (Glu N1), los auto-anticuerpos promueven la internalización de los receptores NMDA, lo que provoca reducción en el número de receptores en la superficie neuronal , resultando en una disfunción neuronal . Este proceso es reversible después de remover los auto-anticuerpos lo cual explica la buena recuperación de los pacientes después de la inmunoterapia. ^(4,5,6)

Estudios patológicos realizados en pacientes con encefalitis anti r-NMDA indican que la síntesis intratecal de anticuerpos en la enfermedad esta asociada con la colonización de células B y células plasmáticas en el sistema nervioso central.⁵

El análisis de los infiltrados inflamatorios en muestras de autopsias cerebrales demostraron la presencia de numerosas células plasmáticas (CD 138) en el espacio perivascular, intersticial, y en los espacios de Virchow Robin, y presencia de células B y T localizadas en las regiones perivasculares. Los mecanismos mediados por complemento no juegan un rol patogénico substancial en la encefalitis anti R-NMDA. ⁽⁵⁾

2.3 PRESENTACIÓN CLÍNICA Y FENOTIPOS

Los síntomas clínicos son categorizados en 8 grupos: alteración comportamiento y cognición, memoria, lenguaje, convulsiones, trastornos del movimiento pérdida de la conciencia, disfunción autonómica e hipoventilación central ^{1,2,3,4,5, 13,17}. El trastorno del movimiento ocurre en 95% de los niños ,se presenta como disquinesias faciales u orofacial, corea, atetosis, balismo, distonía, opistótonos, blefaroespasma, crisis oculogíras ^{8,13} , se ha reportado también ataxia cerebelosa . Otros síntomas neurológicos descritos son hemiparesia ^{3,17}.

Estas manifestaciones se presentan durante el primer mes de la enfermedad , el 87 % de los pacientes presentan cuatro o más categorías de síntomas y el 1% permanece mono sintomático ^(1,2,3)

En cuanto a la evaluación de la severidad de la enfermedad se reporta que 87% de los pacientes alcanzan una escala de Rankin de 5, y hasta un 77% fue admitido en UTI. ⁽³⁾

Muchos pacientes comienzan con un cuadro prodrómico viral con cefalea o fiebre , que evoluciona en los días sucesivos hacia un síndrome multifásico y progresivo ^{5,6,20}.

Unos días después del cuadro prodrómico⁹, 90%¹³ de los pacientes desarrollan síntomas psiquiátricos que incluyen ansiedad, insomnio, cambios de personalidad, alucinaciones, ideas paranoides, conducta aberrante, agitación extrema o psicosis. ^(1,5,6,9,17,20). Las manifestaciones psiquiátricas pueden mostrarse aisladas durante días o semanas, y posteriormente se asocian a trastorno del movimiento ⁽¹⁷⁾.

El habla puede estar acelerada, pero más frecuentemente hay una reducción progresiva del lenguaje verbal hasta una situación de mutismo ⁽¹⁷⁾.

En la mayoría de los pacientes, estos síntomas se acompañan de alteraciones autonómicas que pueden incluir hipo o hipertermia, taquicardia, sialorrea, fluctuaciones de la presión arterial y, menos frecuentemente, bradicardia (con pausas cardíacas que pueden requerir de un marcapasos transitorio ^(6,17)).

Durante la enfermedad, los episodios de agitación psicomotora suelen alternar con estados catatónicos y el cuadro clínico puede acabar en coma. El 50% de los pacientes necesitan soporte ventilatorio mecánico debido a hipoventilación central (6,17,20).

Las alteraciones cognitivas y de memoria se manifiestan en las fases precoces de la enfermedad, pero pueden ser difíciles de explorar debido a los episodios de agitación y falta de colaboración de los pacientes. Las crisis epilépticas focales o generalizadas, pueden presentarse en la fase inicial de la enfermedad.¹⁷

ASOCIACIÓN CON NEOPLASIAS

El 38% de los pacientes presentan una neoplasia adyacente y 46% son mujeres, entre los 12 y 45 años de edad. Se ha identificado neoplasias en 6% de mujeres menores de 12 años, 94% de los tumores identificados fueron teratomas ováricos, 2% teratomas extra ováricos y el 4% se asoció a tumores de pulmón, mama, testículo, carcinoma de ovario, carcinoma de timo y cáncer pancreático (1,3,4,5,6). Otras asociaciones tumorales incluyen teratomas mediastínicos (6).

ASOCIACIÓN CON OTROS SÍNDROMES INMUNOLÓGICOS

El 4-5% de los pacientes con encefalitis anti R-NMDA pueden desarrollar dos síndromes inmunológicos diferentes que pueden ocurrir por separado o simultáneamente (7,13). Como síndrome Anti MOG o acuaporina 4 (AQP4) (7,13), cada síndrome presenta un mecanismo patogénico distinto al de la encefalitis anti-R-NMDA.

Por otro lado, un síndrome inmunológico desmielinizante puede debutar como una encefalitis autoinmune y presentar síntomas atípicos como discinesias, manifestaciones psiquiátricas o al contrario pacientes con encefalitis anti-r-NMDA presentan características atípicas como neuritis óptica o desmielinización en RM. Estos pacientes deben estudiarse exhaustivamente en búsqueda de trastornos coexistentes en lugar de ser clasificado como una expansión del espectro de una sola enfermedad. Estas situaciones clínicas implican la necesidad de pruebas especiales como anticuerpos anticuaporina 4 (AQP4), anticuerpos contra la mielina de los oligodendrocitos (anti-MOG) en suero, ya que la producción intratecal de estos anticuerpos es rara, en comparación con la encefalitis anti-r-NMDA se recomienda la detección de anticuerpos contra receptor NMDA en LCR. (7)

2.5 DIAGNOSTICO

CRITERIOS DIAGNOSTICOS

Se han propuesto criterios diagnósticos para encefalitis anti rNMDA ^(7,12):

Probable encefalitis anti rNMDA^(7,12):

El diagnostico puede realizarse cuando se cumplen los 3 siguientes criterios:

1.- Inicio rápido (menos de 3 meses) o al menos 4 de los 6 siguientes grupos de síntomas.

- .Comportamiento anormal (psiquiátrico) o disfunción cognitiva
- .Alteración del lenguaje (habla apresurada, reducción verbal, mutismo)
- .Convulsiones
- .Trastornos del movimiento, disquinesias, posturas anormales o rigidez.
- .Disminución del nivel de conciencia
- .Disfunción autonómica o hipo ventilación central

2.- Por lo menos uno de los siguientes resultados de laboratorio:

- .EEG anormal (enlentecimiento focal o difuso o actividad desorganizada, actividad epiléptica o delta brush extremo)
- LCR con pleocitosis o bandas oligoclonales

3.-Exclusion razonable de otros trastornos

El diagnostico también puede ser realizado en presencia de tres de los síntomas previamente mencionados acompañados por un teratoma sistémico. Sensibilidad de 90% y especificidad de 96% ⁽¹²⁾

Diagnostico Definitivo de Encefalitis Anti R- NMDA^{*(7)}:

El diagnostico puede realizarse en presencia de uno o mas de los 6 grupos mayores de síntomas y anticuerpos IgG anti GluN1 **, después de una exclusión razonable de otros trastornos.

*Los pacientes con historia de encefalitis por VHS en las semanas previas pueden tener recaídas y síntomas neurológicos inmunomediados (post encefalitis por VHS)

** La detección de anticuerpos debe incluir la búsqueda de éstos en LCR, si solo esta disponible los niveles séricos , debe realizarse una prueba confirmatoria, por inmunohistoquímica en tejido o neuronas vivas adicionalmente a la evaluación de base.

2.5 .- TRATAMIENTO

El tratamiento de esta enfermedad consiste en la inmunoterapia ^{1,2,3, 4,5,6,7,13,16}

Hasta el momento no hay un protocolo definido para establecer el orden o combinación de los tratamientos en cada línea terapéutica ^{1,2,3,4,5,6,13}. El tratamiento de la encefalitis contra el receptor NMDA se ha realizado de acuerdo a la experiencia de cada centro ^(1,2) Existe un consenso como tratamiento de primera línea a base de esteroides a dosis altas , inmunoglobulina I.V y plasmaferesis solos o combinados^(1,2,3,4,5,7,6,13,16,23). La combinación de primera línea mas frecuentemente utilizada consiste en esteroides e Inmunoglobulina.

El 47% de los pacientes presenta pobre respuesta al tratamiento inicial de primera línea ^{1,2,13} . Se define falla al tratamiento cuando la escala de Rankin modificada inicial permanece igual o es > 4 ^(1,3), entonces se inicia el tratamiento de segunda línea con la administración de Rituximab (375mg/m²), Ciclofosfamida , solos o combinados ^{1,3,7} a las 4 semanas de haber iniciado la inmunoterapia o la remoción del tumor .

El tiempo de inicio de tratamiento de segunda línea con respecto a la primera línea ha sido de 26 días en promedio. ^{1,2,3, 4,7} 10% de los pacientes ¹³ presenta falla a esta segunda línea de tratamiento, sin mejoría después de la última infusión de Rituximab ^{1, 2, 13}.

Se ha sugerido la administración de una tercera línea de tratamiento a base de bortezomib un inhibidor de proteosoma o tocilizumab un receptor antagonista de IL-6 ¹³ con mejoría en algunos casos . Algunas series reportan poca efectividad ¹³

Otras terapias reportadas, Hong-Zhi Guan et al. reporta que con la administración de metrotexate intratecal (4-5 ciclos) y dexametasona hubo una importante mejoría clínica y disminución de los títulos de los anti cuerpos anti r-NMDA, concluyó que la inmunoterapia intratecal puede ser una opción prometedora para los casos refractarios, que incide directamente en la síntesis intratecal de anticuerpos anti r-NMDA. Otros estudios informaron resultados similares. ⁽⁵⁾

El tratamiento se suspende una vez que los pacientes tienen una recuperación importante acompañados de una disminución de anticuerpos en LCR y suero. Debido al índice de recaídas de entre 12-25% se sugiere continuar la inmunosupresión con azatioprina o micofenolato de mofetilo por lo menos dos años ⁽²²⁾

2.6 .- RESPUESTA AL TRATAMIENTO

A un seguimiento de 24 meses 78% de los pacientes alcanzaron una escala de Rankin de 0-2 en 6 meses y a los 24 meses el 81% tiene una buena recuperación, sin embargo el 9.5% de los pacientes fallece. ⁽¹⁾

El 53% de los pacientes que reciben tratamiento de primera línea mejoran en las primeras 4 semanas y en 3 meses en promedio alcanzan una escala de Rankin de 0-2, en un seguimiento realizado durante 24 meses. El 97% de estos pacientes que respondieron a tratamiento de primera línea tuvieron buenos resultados. ⁽¹⁾ En mismo estudio Martin J Titulaer y cols. se reporta que 47% de los pacientes no respondieron a tratamiento de primera línea, los pacientes presentaban una escala de Rankin 5, de éstos el 57% recibió tratamiento de segunda línea, otro grupo recibió un segundo tratamiento de primera línea y otros pacientes no se administró tratamiento inmunomodulador. ⁽¹⁾

Los pacientes con tratamiento de segunda línea en un seguimiento de 24 meses alcanzaron una escala de Rankin de 0-2 y para los 24 meses el 78% se encontraba con buen resultado. ⁽¹⁾

Sin embargo el 51% de los pacientes que no respondieron al tratamiento de primera línea y no recibieron tratamiento de segunda línea, alcanzó una puntuación en de 0-2 en escala de Rankin en un seguimiento a 24 meses (media de 15m) ⁽¹⁾

Para pacientes pediátricos se describe falla al tratamiento de primera línea de inmunoterapia hasta en el 46% de los casos, y los efectos de la terapia de segunda línea fue similar a los presentados en adultos.

2.7 RECAIDAS

Las recaídas se definen como un nuevo inicio o el empeoramiento de los síntomas, que ocurren después, de por lo menos, dos meses de mejora o estabilización. ^(1,5,6,20)

Dalmau et al. reportaron que el 12% de los pacientes presentaron recaídas durante un seguimiento a 24 meses, y en el 33% de ellos las recaídas fueron múltiples, aunque comparada con el episodio inicial el 67% de las recaídas fueron menos severas medidas por la escala de Rankin ^{1,2,13}. El 35% fue mono sintomática, el 17% requirió ingreso a UTI, en el 23% de las recaídas la severidad de los síntomas fue comparable al episodio inicial y en un 10% fue peor. También se observó que pacientes sin tumor tuvieron mayor frecuencia de recaídas que aquellos pacientes con tumor. ^(1,2,13)

Las observaciones en series Chinas reportaron mayores recaídas en sus series

(23.5%), y también hasta en el 50% estas recaídas fueron múltiples.⁽⁵⁾

Nosadini *et al.* demostró que a los pacientes a los que se les administro inmunoterapia de primera y segunda línea tuvieron mejores resultados y menos recaídas en comparación con quien no recibió tratamiento. Los pacientes que recibieron rituximab presentaron los mejores resultados y disminución de recaídas.^(5,22) Estas observaciones concuerdan por lo descrito por Dalmau y cols, que reportan menor número de recaídas con el uso de inmunoterapia en el episodio inicial de encefalitis y el uso de tratamiento de segunda línea en pacientes sin tumor .

Por otro lado, durante la recaídas el uso de inmunoterapia de segunda línea disminuye la frecuencia de recaídas subsecuentes.^(1,13)

Los factores que se han informado que contribuyen a la presencia de recaídas son un tratamiento insuficiente de segunda línea o inmunoterapia a largo plazo inadecuada, la ausencia de teratoma y un mecanismo potencialmente desmielinizante.^(1,5,6)

2.9.- ESTUDIOS PARACLINICOS EN LA ENCEFALITIS ANTI- R-NMDA

LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO (LCR)

El único estudio diagnóstico específico para la identificación de la encefalitis autoinmune, es la demostración de anticuerpos IgG contra la sub unidad del receptor GluN1 en LCR ^{5,13}.

Es raro que se detecten falsos positivos o negativos en LCR. Sin embargo en el examen sérico si se han observado falsos positivos⁽⁷⁾

Hay mayor correlación clínica con la concentración de anticuerpos contra r-NMDA en LCR , que en las concentraciones séricas. Incluso se describe que las concentraciones de anticuerpos séricos y en LCR en un mismo paciente pueden ser diferentes. Aunque los títulos pueden correlacionar con la clínica, esta correlación no es perfecta , y los anticuerpos en LCR a menudo siguen siendo detectables después de la recuperación clínica ^(5,7,13,20) por lo que la toma de decisiones en cuanto al tratamiento, debe basarse en las características clínicas ^{5,7,13}.

Algunos estudios refieren que a mayor título de anticuerpos anti-r-NMDA en LCR y / o sérico se puede sospechar que la encefalitis es mas severa o estar asociada a teratoma . ⁽⁵⁾

Los cambios en los títulos de anticuerpos anti r-NMDA en LCR, se encuentran estrechamente relacionados con las recaídas, que los títulos de anticuerpos séricos. ⁽⁵⁾

Hasta el 79-91% de los pacientes pueden presentar alteraciones en el LCR. ^(1,2,4,5,6) Otros hallazgos en LCR en encefalitis anti r-NMDA incluyen presión intracraneal elevada, elevación leve del conteo de células blancas y proteínas, que se traduce en inflamación linfocítica con linfocitos activados y células plasmáticas ^(1,5)

Se recomienda que se realice un análisis de LCR para la detección de anti r-NMDA en pacientes con síntomas de recaídas después de una encefalitis por herpes simple. Esta recaída es indistinguible de un trastorno autoinmune o de la encefalitis anti-r NMDA . Después de una encefalitis viral 20% de los pacientes presenta una encefalitis autoinmune anti r-NMDA, anti receptor GABA o dopamina ⁽⁷⁾

Recientemente se demostró que CXCL13 , célula B que atrae quimiocinas producida por las células plasmáticas y los monocitos/macrófagos actúa como un potencial biomarcador de encefalitis anti r-NMDA, se observó en el 70% de los casos. Una elevación prolongada de CXCL13 se asoció a una respuesta limitada al tratamiento y recaídas. ⁽⁵⁾

ELECTROENCEFALOGRAMA

El 90% de los pacientes presenta un estudio de EEG anormal (1,2,4,6, 8, 13,20). En estadios tempranos de la enfermedad el monitoreo con EEG puede mostrar evidencia de actividad epiléptica durante y entre los episodios de convulsiones, p la anomalía más común es un enlentecimiento difuso no específico, el cual puede normalizarse una vez que el tratamiento efectivo se ha iniciado. También se ha reportado pacientes con estado epiléptico no convulsivo, pero no es una sello distintivo de la enfermedad. (6) En 70% de los pacientes presentan crisis convulsivas. Con una frecuencia de 79% en crisis tónico clónicas, crisis focales 74%, sin alteración del estado de alerta 55% y con alteraciones del estado de alerta 42%, estado epiléptico 35% y estado epiléptico refractario 21% (13).

RESONANCIA MAGNETICA

Un 31-55% de los pacientes puede presentar anomalías en la RNM (1,2,4,6, 8, 13,20) aunque no aporta datos específicos que puedan ayudar al diagnóstico encefalitis anti- r-NMDA . (5,6,20) Gable et al. reportaron que al ingreso, un 40% de los pacientes presentaba una RNM normal y posteriormente estos mismos pacientes, presentaron cambios en este estudio.

Los cambios observados fueron de una consistencia limitada y oscilaron entre cambios peri ventriculares de la sustancia blanca similares a desmielinización, hiperintensidades en la sustancia blanca en el hipocampo, cerebelo, corteza cerebral, regiones fronto-basales , insular, ganglios de la base, puente y en raras ocasiones la médula espinal en secuencias T2 y FLAIR. Estos cambios han sido visto en más del 55% de los pacientes. (6, 8, 13)

PET

En general los hallazgos del PET pueden ser variables dependiendo en cual fase de la enfermedad se está realizando el estudio (5,6)

A pesar de que los PET realizados a pacientes con diagnóstico de encefalitis anti r-NMDA se refieren como inconsistentes, los resultados reportan cambios característicos en la fase aguda de la enfermedad consistentes en un hipometabolismo relativo de los lóbulos occipitales, así como hipermetabolismo de los lóbulos frontales, temporales, y parietales . (5,6,13) También se han descrito zonas hipermetabólicas focales en cerebelo así como hipo metabolismo difuso en otros lugares. (6)

En los casos en el que el PET muestran una captación de FDG reducida en la corteza cerebral indica reducción de las tasas metabólicas. Los pacientes con buena recuperación el estudio del PET-FDG fue normal en el seguimiento. (6) Esto apoya la teoría de que la lesión cerebral presente durante la encefalitis anti r-NMDA es reversible. (6)

Se ha propuesto que está justificada la realización de un escaneo mayor con PET-FDG en los casos de encefalitis anti r-NMDA con el fin de categorizar esas áreas del cerebro que están más afectadas. ⁽⁶⁾

2.10.- FACTORES PRONÓSTICOS

Los factores asociados a mal pronóstico de la encefalitis anti r-NMDA y recaídas son ⁽⁵⁾:

- Títulos mayores de anticuerpos anti r-NMDA en suero y LCR.
- Elevación prolongada de CXCL13
- No haber recibido tratamiento de segunda línea
- Tratamiento de segunda línea insuficiente
- No recibir inmunoterapia de sostén a largo plazo
- Ausencia de teratoma
- Enfermedad concomitante desmielinizante
- Catatonia persistente mayor o igual a 60 días
- Una escala de Rankin con alto puntaje previo al inicio de la terapia ⁽¹⁵⁾
- Estados de encefalopatía severa prolongados a pesar de tratamiento ⁽³⁾

Los factores de buen pronóstico reportados son:

- Inicio temprano de la inmunoterapia. ^(1,2,3,4,13)
- Ausencia de admisión en la terapia intensiva. ^(1, 2,13)
- Edad >12 años ⁽²⁾
- Títulos menores de anticuerpos anti r-nmda tanto en lcr como séricos
- La presentación clínica con síntomas más leves, o la menor severidad de los síntomas (escala rankin ≤ 3) ^(1,2,3,13)
- La eliminación o remoción de un tumor , si están presentes ^(1,3, 4,6,13)
- Pacientes quienes recibieron inmunoterapia de segunda línea durante el episodio inicial tuvieron menos recaídas. ⁽³⁾
- La menor frecuencia de recaídas neurológicas de segunda línea
- Respuesta adecuada en las primeras 4 semanas a la inmunomodulación de primera línea.

Al mismo tiempo la ausencia de los factores de buen pronóstico descritos se consideran factores de mal pronóstico.

3.-JUSTIFICACION

No existe en México un estudio de la población pediátrica con encefalitis anti R-NMDA que identifique los factores de bueno o mal pronóstico. El conocerlos ayudaría a identificar a los pacientes con mayor riesgo a presentar una enfermedad grave , que oriente al clínico a ofrecer un tratamiento de segunda línea oportuno y completo, que revierta los síntomas de la enfermedad, disminuir las complicaciones, tiempo de estancia intrahospitalaria y secuelas a largo plazo.

4.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- La encefalitis autoinmune es una enfermedad novel descrita en los últimos 15 años , es progresiva, y compromete la vida de los pacientes
-
- Se considera que los pacientes que respondieron a tratamiento de primera línea debutaron con una enfermedad más leve que aquellos que recibieron tratamiento de segunda línea
-
- En México existen escasos reportes de esta entidad, se desea describir los factores de buen y mal pronóstico de la población de pacientes detectados con encefalitis anti R- NMDA en el Instituto Nacional de Pediatría .
-

5.-PREGUNTAS DE INVESTIGACION

- ¿Existe diferencia en los síntomas clínicos, estudios de citoquímico de LCR, neuroimagen y electroencefalograma entre la población con encefalitis autoinmune anti R-NMDA que recibió tratamiento de primera línea contra el grupo que recibió tratamiento de segunda línea?
- ¿Cuántos pacientes recibieron tratamiento de primera línea ?
- ¿Cuántos pacientes recibieron tratamiento de segunda línea?
- ¿Cual es la escala de Rankin inicial de los pacientes que recibieron tratamiento de primera línea ?
- ¿Cual es la escala de Rankin inicial de los pacientes que recibieron tratamiento de segunda línea ?
- ¿Cuántos pacientes tuvieron recaída?
- ¿Cuántos pacientes tuvieron tumor?
- ¿Cuántos pacientes tuvieron una enfermedad desmielinizante asociada?

6.-HIPOTESIS

- Los síntomas cardinales de los pacientes con encefalitis autoinmune Anti R-NMDA que no responden al tratamiento de primera línea son diferentes al grupo de pacientes que responden al tratamiento de primera línea.
- El fenotipo catatónico tiene peor respuesta al tratamiento inicial o de primera línea y mayor tiempo de evolución de la enfermedad.
- El diagnóstico oportuno y el inicio temprano del tratamiento con inmunoterapia mejora el pronóstico .
- Los estudios de citoquímico, neuroimagen y electroencefalograma son diferentes entre los pacientes que responden al tratamiento de primera línea y los que requieren tratamiento de segunda línea

7.- OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Describir los datos clínicos , citoquímico de líquido cefalorraquídeo (LCR), neuroimagen y asociación con otras enfermedades en pacientes con Encefalitis anti-R- NMDA que recibieron tratamiento de Primera Línea y compararlos con el grupo de pacientes que recibió tratamiento de Segunda línea, diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría de Noviembre del 2013 a Noviembre del 2016.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.- Describir y comparar los hallazgos clínicos de los pacientes con Encefalitis anti-R-NMDA que recibió tratamiento de primera línea y segunda línea
- 2.-Describir y comparar el citoquímico de líquido cefalorraquídeo de los pacientes con Encefalitis anti-R-NMDA que recibió tratamiento de primera línea y segunda línea
- 3.- Describir y comparar los hallazgos en el estudio PET, RM cerebral y EEG, de los pacientes con Encefalitis anti-R-NMDA que recibió tratamiento de primera línea y segunda línea

8.-MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes con diagnóstico definitivo de Encefalitis Autoinmune Anti – R NMDA confirmados por la detección de anticuerpos contra el receptor NMDA por el método de inmunofluorescencia indirecta en ensayos basados en células de tejido de hipocampo de rata en líquido cefalorraquídeo del 2013 al 2016 en el Instituto Nacional de Pediatría.

Se revisaron y compararon características clínicas, estudios de citoquímico LCR, neuroimagen, estudios neurofisiológicos entre los pacientes con Encefalitis anti- R-NMDA que recibieron tratamiento de primera línea y segunda línea, a éstos últimos se les denominó no respondedores. Se utilizó el programa SPSS Statistics 17.0.2, así como medidas de dispersión central, prueba Exacta de Fisher para variables cualitativas y U de Mann-Whitney para variables cuantitativas.

9.- POBLACIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Todos los pacientes diagnosticados en el INP de Noviembre del 2013 a noviembre del 2016 con encefalitis anti R- NMDA y que hayan sido confirmados por la detección de anticuerpos contra el receptor NMDA por el método de inmunofluorescencia indirecta en ensayos basados en células de tejido de hipocampo de rata.
- Cualquier Sexo
- Menores de 18 años
- Con un periodo de seguimiento mínimo de 6 meses

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Paciente que cumplan con datos posibles de Encefalitis Anti R- NMDA y que no se haya confirmado el diagnóstico definitivo con la detección de anticuerpos contra el receptor NMDA por el método de inmunofluorescencia indirecta en ensayos basados en células de tejido de hipocampo de rata.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes cuyo expediente no esté completo.

10.- TAMAÑO DE LA MUESTRA

A Conveniencia.

Se revisaran los expedientes de los pacientes con diagnóstico de Encefalitis por anticuerpos contra R-NMDA de Noviembre del 2013 a Noviembre del 2016.

11.- DISEÑO DE ESTUDIO

- Estudio Observacional
- Descriptivo
- Retrospectivo

12.- RESULTADOS

En el periodo Noviembre del 2013 a Noviembre del 2016 se diagnosticaron en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) un total de 25 pacientes con encefalitis anti-R-NMDA, confirmada por la detección de anticuerpos contra el receptor NMDA en LCR por estudio de inmunofluorescencia indirecta en ensayo basado en células de hipocampo de rata. En este estudio se comparó las características clínicas, estudio de citoquímico de LCR, neuroimagen, PET cerebral y electroencefalograma entre los pacientes que recibieron tratamiento de primera línea y segunda línea. La edad promedio fue de 11.0 ± 5.0 años (rango 2.83-17.5 años), 11/25 (44.0%) fueron masculinos y 14/25 (56.0%) femeninos. Al comparar ambos grupos no se encontraron diferencias significativas en género, antecedentes personales patológicos y etiología. Sólo en un paciente (1/25) se identificó durante su evolución un teratoma de ovario. El 52% (n=13) no respondió a tratamiento de primera línea, en este grupo se conjuntaron los pacientes más jóvenes, la edad más temprana fue de 2 años, siendo significativa una edad menor a 10 años ($p 0.034$), un tiempo corto de evolución entre el inicio de los síntomas y el probable diagnóstico de encefalitis autoinmune, así como la progresión acelerada de la fase 1 a la fase 2 ($p 0.018$), lo que indica que en este grupo los pacientes tuvieron una evolución rápida de los síntomas. También se identificó una puntuación mayor en la Escala de Rankin modificada inicial ≥ 4 en 12/13 (92.3%), observando mayor discapacidad. Ver tabla 1

En relación a los 8 síntomas clínicos descritos en esta entidad, en el grupo de los no respondedores al tratamiento de primera línea se identificó con mayor frecuencia el trastorno del movimiento ($p 0.34$), disautonomía y coma. (Ver tabla 2). Los movimientos anormales más frecuentes fueron distonía generalizada y discinecias orofaciales Ver Tabla 3.

No se encontraron diferencias significativas en relación a síntomas psiquiátricos, crisis convulsivas (ver tabla 4 y 5). La agitación psicomotora, agresividad, labilidad emocional y mutismo fueron las alteraciones psiquiátricas más comunes.

Los no respondedores al tratamiento de primera línea tuvieron mayor frecuencia de infecciones asociadas a los cuidados de la salud siendo más frecuente neumonía (p 0.024) e infecciones diversas que incluyeron las asociadas a catéter. Ver tabla 6.

En relación al análisis de las características del LCR, perfil viral e infeccioso, estudios de neuroimagen (TAC , RM y PET cerebral) entre los respondedores y no respondedores al tratamiento de primera línea, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos , sin embargo en los no respondedores se observa una mayor frecuencia de pleocitosis linfocítica (Tabla 7 , 8 , 9 y 10).

En este serie se realizó TAC cerebral a 19 pacientes y RM a todos los pacientes y se encontró anormalidad en 2/25 (8%) y 17/25 pacientes (68%) respectivamente, las alteraciones encontradas en la TAC cerebral fueron atrofia cortical, en la RM cerebral gliosis inespecífica, zonas hiperintensas en T2 FLAIR con localización en sustancia blanca peri ventricular y atrofia cortical. El PET cerebral se realizó en 15/25 (60%) , las anormalidades mas frecuentes encontradas fueron hipometabolismo cerebral, con mayor afectación de la región temporal.

Todos los pacientes recibieron tratamiento de primera línea con metilprednisolona en combinación con GGIV , llama la atención que los respondedores recibieron un terapia inmunológica de inicio tardío en relación al comienzo de la sintomatología, quizá este hallazgo se relacione a una enfermedad menos severa con evolución más lenta . No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en otras características (Tabla 11).

24/25 recibieron tratamiento inmunomodulador de sostén con prednisona, ácido micofenólico y/o azatioprina y/o ciclosporina (Tabla 12).

En esta serie 5 /25 (20%) pacientes presentaron recaídas , 4/13 (30.7%) pertenecían al grupo de no los respondedores.

En esta estudio 20/25 (80%) de los pacientes curso con alteración en la mecánica de la deglución, en el grupo de los no respondedores al tratamiento de primera línea 9/13 (69.2%) se realizó gastrostomía ($p=0.005$) . (Ver tabla 13 y 14). Por otro lado 6/25 (24%) requirió asistencia ventilatoria, 5/13 (38%) fue parte de los de los no respondedores así como la permanencia hospitalaria ($p<0.001$) (Ver tabla 13 y 15).

Los pacientes no respondedores a tratamiento de primera línea egresaron con una escala de Rankin moderada grave (grado 4) en su mayoría, en comparación con el grupo respondedor que tuvo un grado 2-3 al egreso (Ver tabla 17).

En esta serie a un seguimiento de 12 meses, ningún paciente falleció.

13.- DISCUSIÓN

La literatura internacional reporta que en pediatría la etiología más común es postinfecciosa, ^{1,13} sin embargo en esta serie fue indeterminada ya que solo en un tercio de los pacientes 8/25 se identifico proceso infeccioso previo. En un paciente , adolescente mujer, de 16 años , se detectó a los 18 meses de seguimiento un teratoma de ovario, por lo que es importante el monitoreo frecuente con U.S pélvico , ya que posterior al inicio de los síntomas neurológicos puede presentarse el desarrollo de una neoplasia ^{1,13},

Al comparar ambos grupos, los factores significativos encontrados en los pacientes no respondedores al tratamiento de primera línea fueron una menor edad al diagnóstico (<10 años) ($p 0.034$) , progresión rápida de los síntomas ($p 0.018$), la presencia de movimientos anormales ($p 0.017$), puntuación alta

de la escala de Rankin ≥ 4 al ingreso , alteración en la mecánica de la deglución (100%) y uso de gastrostomía ($p=0.005$) , mayor tiempo de estancia hospitalaria ($p<0.001$) e ingreso a terapia intensiva 5 / 13 (38.4%) por lo que concluimos que los pacientes no respondedores a la primera línea presentan una encefalitis autoinmune de mayor severidad. La literatura internacional reporta como factores de mal pronostico una escala de Rankin con alto puntaje previo al inicio de la terapia ⁽¹⁵⁾, debut temprano <12 años de edad², ingreso a terapia intensiva ^{1,5,13} y ausencia de teratoma⁵ hallazgos encontrados en este estudio que coincide con lo ya reportado.

Este estudio presenta como debilidad que es retrospectivo, por lo que algunas variables no pudieron ser determinadas como el estado de encefalopatía severa prolongado, análisis adecuado de puntuación de la escala la escala de Rankin durante su evolución y seguimiento, así como la evaluación de la respuesta al tratamiento de mantenimiento a largo plazo, por lo que esta serie puede tomarse en cuenta para futuros proyectos de investigación de esta enfermedad que ayuden a detectar a tiempo los factores de severidad.

Los títulos mayores de anticuerpos anti R- NMDA en LCR ⁵ y la elevación prolongada de CXCL 13⁵, se han reportado como factores de mal pronóstico, en nuestro medio no existe la tecnología para determinarlos.

14.- CONCLUSIONES

Las características que resultaron ser significativamente distintas entre respondedores y no respondedores fueron una edad menor a 10 años, progresión rápida de la enfermedad, de los 8 síntomas clínicos reportados, el trastorno del movimiento fue un indicador de severidad. Así como la presencia de infecciones asociadas a los cuidados de la salud.

15.- TABLAS

Tabla 1. Comparación de características demográficas, etiología y Escala de Rankin modificada entre pacientes con encefalitis anti r-NMDA respondedores y no respondedores al tratamiento de primera línea			
Características	Respondedores (n=12) / %	No respondedores (n=13)	Valor de p
Edad (años)	13.1±3.7	9.0±5.3	0.034
Género (%)			0.561
Femeninos	6 (50 %)	8 / (61.5%)	
Masculinos	6 (50%)	5 / (38.5%)	
Etiología			
Neoplasia al momento del diagnóstico	0	0.0	0.566
Antecedente de Infección Indeterminada	4 / (16.6%) 8 / (66.6%)	5 / (38.5%) 8 / (46.1%)	
Escala de Rankin al ingreso			
3. Discapacidad moderada	5 (41.6 %)	1 / (7.6 %)	0.485
4.-Discapacidad moderada severa	4 (33.3 %)	4 / (30.8%)	
5.-Discapacidad Severa	3 (25%)	8 / (61.5%)	
Fases **			
Fase 1	7 / (41.7%)	7 / (46.2%)	0.790
Fase 2	12 / (100%)	13 / (100%)	
Fase 3	12/ (100%)	13 / (100%)	
Tiempo transcurrido del inicio de los síntomas al probable diagnóstico de EA	58.1±49.4	26.9±25.7	0.058

Días transcurridos desde la fase 1 a la fase 2	47.3±49.5	11.2±11.6	0.018
---	-----------	-----------	--------------

**Fase 1.- Prodrómica, Fase 2.- Disfunción Límbica (trastorno psiquiátrico, crisis convulsivas), Fase 3 .- Ganglios basales y tallo encefálico (trastorno del movimiento, disfunción autonómica, apnea)

Tabla 2. Comparación de síntomas clínicos al ingreso hospitalario entre respondedores y no respondedores al tratamiento de primera línea

<i>Características</i>	<i>Respondedores (n=12) / %</i>	<i>No respondedores (n=13)</i>	<i>Valor de p</i>
Psiquiátricos (%) fase 2	11 / (91.7%)	10 / (84.6%)	0.588
Convulsiones (%) fase 2	11 / (91.7%)	10 / (84.6%)	0.561
Trastornos del movimiento (%) Fase 3	3 / (25.0%)	9 / (76.9%)	0.017
Disautonomía (%) fase 3	4 / (33.3%)	6 / (53.8%)	0.302
Coma (%) fase 3	1 / (8.3%)	2 / (15.4%)	0.588
Otros Síntomas Neurológicos			
Ataxia (%)	1 / (8.3%)	2 / (15.4%)	0.588
Hemiparesia (%)	2 / (16.7%)	2 / (15.4%)	0.930

Tabla 3. Comparación de trastornos del movimiento entre respondedores y no respondedores al tratamiento de primera línea

<i>Signo o síntoma (%)</i>	<i>Respondedores (n=12)</i>	<i>No respondedores (n=13)</i>	<i>Valor de p</i>
Coreoatetosis	3 / (25.0%)	5 / (38.5%)	0.220
Discinesias orofaciales	8 / (66.7%)	9 / (76.9%)	0.673
Distonía generalizada	5 / (41.7%)	6 / (53.8%)	0.695
Distonía segmentaria	1 / (8.3%)	1 / (7.7%)	1.000
Distonía focal	4 / (33.3%)	5 / (38.5%)	0.790
Temblor	5 / (41.7%)	5 / (38.5%)	0.870
Estereotipias	4 / (25.0%)	3 / (23.1%)	1.000

Tabla 4. Comparación de síntomas psiquiátricos entre respondedores y no respondedores al tratamiento de primera línea

<i>Signo o síntoma (%)</i>	<i>Respondedores (n=12)</i>	<i>No respondedores (n=13)</i>	<i>Valor de p</i>
Agitación psicomotora	12 / (100.0%)	12 / (91.7%)	0.480
Auto ó hetero agresión	8 / (69.2%)	10 / (83.3%)	0.409
Alucinaciones	6 / (53.8%)	7 (58.3%)	0.821
Conductas compulsivas y obsesivas	2 / (15.4%)	2 / (16.7%)	1.000

Labilidad emocional	7 / (61.5%)	10 / (83.3%)	0.378
Aislamiento social	2 / (15.4)	5 / (41.7%)	0.202
Ansiedad	11 / (92.3%)	9 / (75 %)	0.322
Afasia/mutismo	12 / (100.0%)	13 / (100 5%)	1.000

Tabla 5. Comparación de frecuencia y tipo de crisis convulsivas entre respondedores y no respondedores al tratamiento de primera línea

Signo o síntoma (%)	Respondedores (n=12)	No respondedores (n=13)	Valor de p
Crisis convulsivas focales motoras	12 / (100%)	10/ (76.9%)	0.689
Crisis convulsivas generalizadas tónico clónicas	0 / (0%)	2 / (15.3%)	0.821
Estado epiléptico de inicio focal motor con evolución a tónico clónico bilateral	2 / (16.6%)	3/ (23%)	1.000
Ausencia de crisis	0/(0%)	1/(7.6%)	

Tabla 6. Frecuencia de infecciones asociadas a los cuidados de la salud entre respondedores y no respondedores al tratamiento de primera línea

Signo o síntoma (%)	Respondedores (n=12)	No respondedores (n=13)	Valor de p
Neumonía	0.0	5 / (38.5%)	0.024
Sepsis	0.0	3 / (23.1%)	0.124
Infección de vías urinarias	3 / (25 %)	5 / (38.5%)	0.673
Otras infecciones*	2 / (16.6%)	9 / (69.2%)	0.036

*Dentro del término otras infecciones se incluyen: bacteremia, infecciones asociadas a catéter, infecciones de vías aéreas superiores, vulvovaginitis, celulitis, exantema

Tabla 7. Comparación de las características del LCR entre respondedores y no respondedores al tratamiento de primera línea

Característica	Respondedores (n=12)	No respondedores (n=13)	Valor de p*
LCR normal (%)	9 / (75%)	6 / (46.1%)	0.378
>5 células (%)	3 / (25%)	7 / (53.8%)	0.378
Predominio PMN (%)	0.0	1 / (7.7%)	1.000
Predominio monocitos (%)	2 / (16.7%)	4 / (30.8%)	0.645
Glucosa anormal (%)	0.0	0 / 0	1.000
Hiperproteïnoraquia (%)	0.0	1 / (7.7%)	1.000
Células (células/mL)	3.6±5.0	19.8±39.3	0.186
Glucosa	63.3±7.9	58.8±20.0	0.459
Proteínas	24.8±16.7	21.3±9.7	0.691

- *Exacta de Fisher para variables cualitativas y U de Mann-Whitney para variables cuantitativas*

Tabla 8. Comparación del perfil viral e infeccioso en LCR* entre respondedores y no respondedores al tratamiento de primera línea

Característica	Respondedores (n=12)	No respondedores (n=13)	Valor de p*
VHS-1 positivo (%)	1 / (8.3%)	0.0	0.480
CMV positivo (%)	0.0	1 / (7.7%)	1.000
VHH-6 positivo (%)	3 / (25%)	0.0	0.096
VHH-7 positivo (%)	0.0	2 / (15.4%)	0.480
Rickettsia positivo (%)	0.0	1 / (7.7 %)	0.480

*Se realizaron estudios para la determinación en LCR de VHS-2, VEB, VHH 8, VVZ, Toxoplasmosis, Parvovirus B19, VHC, Rubèloa, sin identificarse en pruebas en ningún paciente. En la tabla previa se mencionan solo los agentes infecciosos con resultados positivos.

Tabla 9. Comparación de características imagenológicas en TAC y RM cerebral en respondedores (R) y no respondedores (NR) a tratamiento de primera línea

Característica	Respondedores (n=12)	No respondedores (n=13)	Valor de p*
TAC 19 / 25	10 / 12	9/13	
TAC* anormal %	2 / (11.1%)	0.0	0.450
RNM 25 / 25	12	13	
RMN anormal (%)	6 / (50%%)	11 /)	0.673

Hiperintensidades RMN (%)	0.0	2 / (15.4%)	1.000
Atrofia RMN (%)	2 / (16.7%)	5 / (38.5%)	0.378
Gliososis RMN (%)	3 / (25%)	5 / (41.7%)	0.667

Tabla 10. Comparación de características imagenológicas en PET entre respondedores (R) y no respondedores (NR) a tratamiento de primera línea

Característica	Respondedores (n=12)	No respondedores (n=13)	Valor de p*
PET Normal	4 /	1 /	
PET* anormal (%)	3/ (60%)	8/ (70.0%)	0.500
Hipocaptación generalizada (%)	2/ (22.2%)	1 / (10.0%)	0.582
Hipometabolismo frontal derecho (%)	3 / (33.3%)	3 / (30%)	1.000
Hipometabolismo frontal izquierdo (%)	2 / (22.2%)	3 / (30%)	1.000
Hipometabolismo parietal derecho (%)	3 (33.3%)	5 / (40%)	1.000
Hipometabolismo parietal izquierdo (%)	2 (22.2%)	2 / (20%)	1.000
Hipometabolismo temporal derecho (%)	3 (33.3%)	7 / (50%)	0.650
Hipometabolismo temporal izquierdo (%)	5 / (44.4%)	2 / (20%)	0.350
Hipometabolismo occipital derecho (%)	2 / (22.2%)	2 / (20%)	1.000
Hipometabolismo occipital izquierdo (%)	2 / (22.2%)	2 / (20%)	1.000
Hipometabolismo cerebelo (%)	0.0	1 / (11.1)	1.000

Tabla 11. Comparación de tratamiento inmunológico de primera y segunda línea entre respondedores y no respondedores a tratamiento de primera línea

Características del tratamiento	Respondedores (n=12)	No respondedores (n=13)	Valor de p*
Tiempo transcurrido del inicio de los síntomas hasta la primera aplicación de GGIV y metilprednisolona (días)	73.8±64.3	38.4±22.2	0.074
Dosis total de GGIV (g/Kg)	2.75±1.28	4.15±2.0	0.048
Días entre inicio de síntomas y aplicación de rituximab	-	95.5±116.5	-
Días entre GGIV y aplicación de rituximab	-	27.9±10.9	-
Suspensión de rituximab por efectos adversos (%)	-	2/15.4%	-
Tratamiento de mantenimiento a largo plazo	11	13	

Tabla 12. Comparación de tratamiento de sostén entre pacientes respondedores y no respondedores a tratamiento de primera línea

Fármaco	Respondedores (n=12)	No respondedores (n=13)	
Ninguno	1	0	
Acido micofenólico	10	13	

Azatioprina	2	1	
Ciclosporina	0	3	
Prednisona	11	13	

Tabla 13. Comparación de complicaciones entre respondedores y no respondedores a tratamiento de primera línea

<i>Complicación</i>	<i>Respondedores (n=12)</i>	<i>No respondedores (n=13)</i>	<i>Valor de p*</i>
Alteración en la mecánica de la deglución	7 / (58.3%)	13/ (100%)	0.005
Ventilación mecánica	1 / (8.3%)	5 / (38.4%)	0.593

Tabla 14. Procedimientos quirúrgicos entre respondedores y no respondedores a tratamiento de primera línea

<i>Tipo de procedimiento</i>	<i>Respondedores (n=12)</i>	<i>No respondedores (n=13)</i>	<i>Valor de p*</i>
Gastrostomía (%)	2 / (16.7%)	9 / (76.9%)	0.005
Traqueostomía (%)	1 / (8.3%)	3 / (23.1%)	0.593

Tabla 15. Estancia hospitalaria entre respondedores y no respondedores a tratamiento de primera línea

<i>Tipo de procedimiento</i>	<i>Respondedores (n=12)</i>	<i>No respondedores (n=13)</i>	<i>Valor de p*</i>
Tiempo estancia (días)	40.9±12.9	81.0±31.5	<0.001

Tabla 17. Comparación Escala de Rankin modificada entre pacientes con encefalitis anti r-NMDA respondedores y no respondedores al tratamiento de primera línea al ingreso, egreso, y seguimiento posterior al egreso de 1,3,6,9, 12 meses.

Características	Respondedores (n=12) / %	No respondedores (n=13)	Valor de p
Severidad de la Escala de Rankin al Ingreso			
Grado 3.-Moderada	5 (41.6 %)	1 / (7.6%)	0.485
Grado 4.-Moderada grave	4 (33.3 %)	4 / (30.8%)	
Grado 5.-Grave	3 (25.0 %)	8 / (53.8%)	
Severidad de la Escala de Rankin al Egreso			
Grado 2.-Leve	4 (33.3 %)	1 (7.6 %)	0.324
Grado 3.- Moderado	6 (50.0 %)	2(15.3%)	
Grado 4.-Moderada grave	2 (16.6 %)	10 (76.9 %)	
Grado 5.-Grave	0 (0.00 %)	0 (0.00 %)	

Tabla 16. OR significativos para no respuesta a tratamiento de primera línea

Predictor	OR	IC95%	Valor de p*
Edad <=10 años	6.7	1.2-39.2	0.027
Tiempo a fase florida <=11 días	8.0	1.2-52.7	0.022
Trastornos del movimiento	10.0	1.6-62.7	0.009
Neumonía	&	&	0.016

* Exacta de Fisher; &=No calculable porque en una casilla hubo 0 "cero" (0% neumonía en respondedores).

16.-BIBLIOGRAFIA

- 1.- Maarten J. Titulaer, MD, Lindsey McCracken, BS, Iñigo Gabilondo, et all. Rita Balice-Gordon, PhD, Francesc Graus, MD, and Josep Dalmau, MD. (2013) . Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptor encephalitis: a cohort study. *Lancet Neurology*. 12(2) pp 157-165.
- 2.- Zekeridou, A., Karantoni, E., Viaccoz, A., Ducray, F., Gitiaux, C., Villega, F., Deiva, K., Rogemond, V., Mathias, E., Picard, G., Tardieu, M., Antoine, J., Delattre, J. and Honnorat, J. (2015). Treatment and outcome of children and adolescents with N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *Journal of Neurology*, 262(8), pp.1859-1866.
- 3.- DeSena, A., Greenberg, B. and Graves, D. (2014). Three Phenotypes of Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Antibody Encephalitis in Children: Prevalence of Symptoms and Prognosis. *Pediatric Neurology*, 51(4), pp.542-549.
- 4.- 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 p86–91
- 5.- Cui, L., Guan, H. and Ren, H. (2016). Autoimmune Encephalitis: An Expanding Frontier of Neuroimmunology. *Chinese Medical Journal*, 129(9), p.1122.
- 6.- Ferdinand P, Mitchell L (2012) Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *J ClinCell Immunol S10*: 007.
- 7.- Francesc G, Maarten J Titulaer, Ramani B, Susanne B, Christian G, Tania C, Irene C, Russell C, Jeff R, Michael G, Carol A, Jerome, Romana H, Takahiro I, Sarosh R, Eric L, Frank L, Harald P, Alexander R, Markus R, Myrna R, Kevin R, Albert, Arun V, Angela V, Klaus-Peter W, Patrick W, Josep Dalmau. 2016. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*; 15: 391–404
- 8.- Abe, K., Koli, R. and Yamamoto, L. (2016). Emergency Department Presentations of Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. *Pediatric Emergency Care*, 32(2), pp.107-112.
- 9.- Peery, H., Day, G., Dunn, S., Fritzler, M., Prüss, H., De Souza, C., Doja, A., Mossman, K., Resch, L., Xia, C., Sakic, B., Belbeck, L. and Foster, W. (2012). Anti-NMDA receptor encephalitis. The disorder, the diagnosis and the immunobiology. *Autoimmunity Reviews*, 11(12), pp.863-872.

- 10- Maarten J. Titulaer, MD, y cols. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-*N*-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptor encephalitis: a cohort study 2013
11. Josep Dalmau. Limbic Encephalitis and Variants Related to Neuronal Cell Membrane Autoantigens. *Rinsho Shinkeigaku* 2008;48(11):871-4.
- 12.- Alvin C Shekeeb S Mohammad et. Al. High sensitivity and specificity in proposed clinical diagnostic Criteria for anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis.
- 13.- Josep Dalmau, Thais Armangué, Jesús Planagumà, Marija Radosevic, Francesco Mannara, Frank Leypoldt, Christian Geis, Eric Lancaster, Maarten J Titulaer, Myrna R Rosenfeld, Francesc Graus. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurology* 2019.
- 14.- Lee WJ , Lee ST , Moon J et al. Tocilizumab in Autoimmune Encephalitis Refractory to Rituximab: An Institutional Cohort Study. *Neurotherapeutics*. 2016;13: 824–32.
- 15.- Min Zhang^{1†}, et al. Clinical Features, Treatment, and Outcomes Among Chinese Children With Anti-methyl-D-aspartate Receptor (Anti-NMDAR) Encephalitis. *Frontiers in Neurology*. June 2019.
- 16.- Divyanshu Dubey, Kyle Blackburn, Benjamin Greenberg, Olaf Stuve & Steven Vernino (2016) Diagnostic and therapeutic strategies for management of autoimmune encephalopathies, *Expert Review of Neurotherapeutics*.
- 17.- Guasp M, Dalmau J. Encefalitis por anticuerpos contra el receptor de NMDA. *Med Clin (Barc)*. 2017.
- 18.- Mary S. Gable, Heather Sheriff, Josep Dalmau, Drake H. Tilley, Carol A. Glaser. The Frequency of Autoimmune *N*-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis Surpasses That of Individual Viral Etiologies in Young Individuals Enrolled in the California Encephalitis Project . *Clinical Infectious Diseases*, Volume 54, Issue 7, 1 April 2012, Pages 899–904.
- 19.- Prof Josep Dalmau, MD, Eric Lancaster, MD, Eugenia Martinez-Hernandez, Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. 2011 January ; 10(1): 63–74.
- 20.- J. Nicholas Brenton MD*, Howard P. Goodkin MD, PhD. Antibody-Mediated Autoimmune Encephalitis in Childhood. *Pediatr Neurol* 2016; 60: 13-23

21.- Thaís Armangue, MD1, Mar Petit-Pedrol, BS1, and Josep Dalmau, MD, PhD1. Autoimmune Encephalitis in Children. *J Child Neurol.* 2012 November ; 27(11): 1460–1469.

22.- Renu Suthar1 & Arushi Gahlot Saini1 & Naveen Sankhyan1 & Jitendra Kumar Sahu1 & Pratibha Singhi. Childhood Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Indian J Pediatr* (July 2016) 83(7):628–633