



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN
HOSPITAL STAR MÉDICA INFANTIL PRIVADO**

“Respuesta Terapéutica a la líneas de tratamiento y pronóstico en pacientes con diagnóstico de Encefalitis Autoinmune del Hospital Infantil Privado Star Medica durante el periodo 2017 -2022.”

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

Realizada por:

DRA. MARIELA GARCÍA CARRANZA

Directora de Tesis:

DRA. SANDRA ENCISO PELÁEZ

Asesor metodológico:

DRA. ERIKA RAMÍREZ CORTÉS

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2022.





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

COLABORADORES

INVESTIGADOR RESPONSABLE

DRA. SANDRA ENCISO PELÁEZ

FIRMA: _____

INVESTIGADORES ASESORES

DRA. ERIKA RAMÍREZ CORTÉS

FIRMA: _____

INVESTIGADOR PRINCIPAL

DRA. MARIELA GARCIA CARRANZA

FIRMA: _____

AUTORIZACIONES

DR. ARMANDO ANAYA CORONA

DIRECTOR MÉDICO

STAR MÉDICA HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

DR. MANUEL ENRIQUE SORIANO AGUILAR

JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

STAR MÉDICA HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

DRA. SANDRA ENCISO PELÁEZ

TUTOR DE TESIS

STAR MÉDICA HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Con especial dedicatoria a mi Madre, desde que ella se fue yo volví a creer en las siguientes vidas, porque una vida no nos alcanzó para todo el amor que nos tenemos, pero donde sea que andes estoy segura que has visto todos mis sueños cumplirse, y toda esta fortaleza la aprendí de ti.

A mi hermano Enrique, mi hermano mayor, lo extraño sobre todo ahora que voy creciendo. Que sepas que me asusta menos la vida y ando más ligera, gracias por creer en mí más veces de lo que yo misma lo hice. Te hubiera encantado ver este trabajo, el tiempo no es nada para nuestro eterno amor.

A mi Padre Enrique y mi hermano Francisco, les agradezco por toda la fuerza y el amor que me han dado, el apoyo incondicional y por el interés mostrado para mi formación, pues han sido el principal cimiento para la construcción de mi vida profesional y personal.

A mi sobrina Camila por ser mi luz y alegría en los momentos más difíciles de la residencia.

A mis maestros: gracias por su tiempo, apoyo y sabiduría que me transmitieron en el desarrollo de mi formación profesional, por recibir de ellos sus enseñanzas y consejos. Con un agradecimiento especial a mí Jefe de Enseñanza y a mí Tutora la Doctora Sandra Enciso Peláez por toda la inspiración que han sido durante este trayecto, su conocimiento, orientaciones y paciencia, así como su valiosa ayuda en la elaboración de este proyecto.

A mis compañeros de generación, sin sus risas y cada una de sus personalidades esto hubiera sido imposible, que fortuna compartir con ustedes este trayecto. Siempre en mi corazón TX110.

ÍNDICE

Introducción.....	9
Marco teórico.....	10
Etiología y fisiopatología.....	11
Cuadro clínico y abordaje de EA	14
Complicaciones y pronóstico	23
Planteamiento del problema.....	25
Objetivos	25
Justificación.....	26
Diseño de investigación.....	26
Criterios de selección.....	26
Población.....	27
Muestra.....	28
Variables de estudio.....	27
Sección de Ética.....	28
Análisis estadístico	29
Procedimiento de recolección de datos:.....	30

Resultados	31
Discusión.....	42
Conclusión.....	44
Bibliografía	46

Resumen

Antecedentes: La encefalitis autoinmune es un padecimiento que pone en riesgo la funcionalidad, calidad de vida e incluso la vida del paciente que la padece. Se ha descrito un incremento en la causa autoinmune, por lo cual, determinar la frecuencia en nuestra población nos permitirá poner las bases para solicitar apoyo para la diagnóstico y tratamiento dentro de la institución.

Objetivo: Analizar el comportamiento de la encefalitis autoinmune en niños del Hospital Infantil Privado Star Médica durante el periodo 01 de Enero del 2017 al 31 de Mayo del 2022.

Metodología: diseño de investigación observacional, descriptivo, analítico, transversal y abierto. Expedientes de pacientes con diagnóstico de encefalitis de los 2 a los 18 años de edad.

Resultados: La muestra estuvo constituida por ocho pacientes, 37.5% tenían una edad menor a un año cuando se efectuó el diagnóstico; 25% 1 año; 12.5% 2 años; 12.5% 15 años y 12.5% 16 años. El peso promedio fue de 43.2 kg y la talla promedio de 140.12 cm. 50% de los pacientes manifestaron antecedentes patológicos, de ellos se halló un caso de las siguientes patologías: trastorno psiquiátrico, cutis marmorata, Enfermedad de Legg-Calvé-Perthe y Catarata congénita bilateral. La estancia hospitalaria promedio fue de 17.62 días.

Conclusiones: las características clínicas encontradas en los pacientes estuvieron en línea con los casos de encefalitis autoinmune en niños. 50% de los pacientes necesitaron tratamiento de segunda línea y de estos últimos, 75% requirieron intervención de tercera línea. Cinco de los 8 pacientes egresaron neurológicamente íntegros, con pronóstico bueno para la vida y la función.

Abstract

Background: Autoimmune encephalitis is a condition that jeopardizes the functionality, quality of life and even the life of the patient who suffers from it. An increase in the autoimmune cause has been described, therefore, determining the frequency in our population will allow us to set the bases to request support for diagnosis and treatment within the institution.

Objective: To analyze the behavior of autoimmune encephalitis in children at the Star Médica Private Children's Hospital during the period January 1, 2017 to May 31, 2022.

Methodology: observational, descriptive, analytical, cross-sectional and open research design. Patient records with diagnosis of encephalitis from 2 to 18 years of age.

Results: The sample consisted of eight patients, 37.5% were less than one year old when the diagnosis was made; 25% were 1 year old; 12.5% were 2 years old; 12.5% were 15 years old and 12.5% were 16 years old. The average weight was 43.2 kg and the average height was 140.12 cm. 50% of the patients had a history of pathological conditions, of which one case was found with the following pathologies: psychiatric disorder, cutis marmorata, Legg-Calvé-Perthe disease and bilateral congenital cataract. The average hospital stay was 17.62 days.

Conclusions: the clinical characteristics found in the patients were in accordance with the cases of autoimmune encephalitis in children. Fifty percent of the patients required second-line treatment and of the latter, 75% required third-line intervention. Five of the 8 patients discharged neurologically intact, with a good prognosis for life and function.

Introducción

La encefalitis autoinmune es una enfermedad que provoca inflamación del tejido cerebral, afectando de forma subaguda el sistema nervioso central a causa de factores inmunológicos (anticuerpos) contra antígenos que se encuentran presentes en el parénquima cerebral. La encefalitis autoinmune por anticuerpos del receptor anti NMDA tiene mayor incidencia entre las diferentes variantes estudiadas. La clínica varía de acuerdo con el tipo de anticuerpo anti neuronal que se diagnostique en la persona, la disminución del nivel de conciencia, alteraciones conductuales, cognitivas y crisis epilépticas son de mayor predominio.

Su mayor influencia es en adultos jóvenes y personas del sexo femenino. El diagnóstico es de vital importancia, determina la pauta de un tratamiento adecuado y oportuno. Las encefalitis autoinmunes responden favorablemente a tratamientos inmunomoduladores, la mejoría es lenta, prolongándose a meses o incluso años.

Es importante identificar si un tratamiento inmunomodulador o combinaciones pueden ofrecer un mayor grado de respuesta clínica en estos pacientes. Además, existen otros factores involucrados en la evolución de cada caso, como el tiempo de inicio del tratamiento, la introducción temprana de inmunosupresión y algún proceso infeccioso agregado pudieran modificar la respuesta final. Conocer y definir estos elementos esperamos poder llegar a establecer guías o normas en el manejo de pacientes con encefalitis autoinmune.

Marco teórico

Se define como encefalitis a las manifestaciones clínicas neuropsiquiátricas producto de la inflamación del parénquima cerebral, donde podemos tener presentaciones clínicas agudas o subagudas con estados confusionales, crisis convulsivas, regresión en hitos del neurodesarrollo o focalización neurológica (1)

El estudio etiológico no logra identificar la causa en el 35 a 50% de los casos, clásicamente las infecciones son la causa más frecuentemente identificada. En las últimas dos décadas la descripción de casos, donde el fenómeno fisiopatológico del daño encefálico es secundario a mecanismos inmunes, como reacciones de hipersensibilidad tipo II y tipo IV, permitió que la etiología autoinmune fuese ampliamente reconocida, llegando a ser hasta 1 de cada 5 casos de encefalitis (2).

Se ha estimado una incidencia general en una población norteamericana con Encefalitis Autoinmune (EA) de 0,8/100.000/año y prevalencia 13,7/100.000 (3). Adicionalmente, su reconocimiento ha sido más frecuente gracias a la publicación de criterios diagnósticos para EA probable y EA confirmada (4). Incluso se describe que la EA mediada por anticuerpos Anti-NMDAR puede ser más frecuente que la encefalitis infecciosa por Herpes Virus en adultos jóvenes (2).

Esta tendencia también se ha observado en los casos infantiles. En niños se han descrito incidencias para cada subtipo de EA, siendo para EA anti-NMDAR de 0.07/100.000/año (IC 95% 0.03-0.17), EA anti-GAD65 de 0.055/100.000/año (IC 95% 0.021-0.15) y para EA seronegativa de 0.055/100.000/año (IC 95% 0.021-0.15) (5). En México y en centros de referencia como este Instituto hay un comportamiento

al alza en número de casos por año, siendo citados al menos 40 casos pediátricos tratados en los Institutos Nacionales y 10 en el Instituto Mexicano de Seguro Social (6), pero datos concretos de incidencia y prevalencia no están disponibles.

En términos de asociaciones, las EA son más frecuentes en mujeres (H:M 1:3 a 1:4) y en pacientes con tumores principalmente del tipo teratoma. En mujeres de 12 a 45 años, el teratoma se puede identificar hasta en el 50% de los casos, mientras que en hombres solo hasta en un 25%. Linfomas, timomas y tumores a nivel pulmonar también han sido descritos. Hay casos reportados desde los 2 meses de edad hasta los 90 años, siendo más afectados los adultos jóvenes en la tercera década de la vida (7)

Etiología y fisiopatología

Las primeras descripciones de casos de EA tanto en adultos como en niños fueron realizadas por el grupo de Dalmau et al., en 2007 y 2009 respectivamente. La detección de anticuerpos contra el receptor de N-metil-D- aspartato (NMDA) tanto en líquido cefalorraquídeo (LCR) y suero de jóvenes con teratoma ovárico que presentaron inicialmente cambios del estado de ánimo, de comportamiento y de personalidad, con progresión a alteraciones del sensoriales, convulsiones, discinesias y disautonomía y que respondieron al manejo, convulsiones, discinesias y disautonomía y que respondieron al manejo inmunomodulador más remoción del tumor, llevaron a la caracterización de la etiología autoinmune del cuadro de encefalitis. En los 32 casos pediátricos, se describe una respuesta lenta y variable a la inmunoterapia con esteroides y gammaglobulina endovenosa, con una tasa de recaída del 25% (8).

Desde entonces, se han descrito al menos 18 diferentes anticuerpos dirigidos contra antígenos relacionados al sistema nervioso central, algunos con capacidad probada de daño en modelos animales, reproduciendo la sintomatología vista en humanos. Estos anticuerpos se pueden clasificar de acuerdo con la localización del antígeno a nivel intracelular o sobre la superficie de la neurona como los receptores sinápticos, canales iónicos u otras proteínas de superficie celular (Tabla 1).

Los anticuerpos contra antígenos intracelulares son más frecuentes en pacientes adultos con patología tumoral y de menor respuesta a la terapia inmunomoduladora. Adicionalmente, los estudios en modelos animales con estos anticuerpos no siempre conducen a daño del tejido neuronal o correlación de su concentración con pronóstico. Se cree que posiblemente son marcadores de pérdida de la tolerancia y con utilidad más como biomarcadores, siendo la respuesta celular T citotóxica la responsable del daño a nivel neuronal. Por último y menos caracterizadas, se han descrito encefalitis donde no hay anticuerpos definidos pero se consideran mediadas por activación de la inmunidad innata (9)

Tabla 1 Localización del antígeno y mecanismo de daño inmunológico asociados a EA

Localización y mecanismo	Antígenos asociados
Producción de anticuerpos contra antígenos intracelulares	Hu, MA2, ANNA1 (1 anti-neuronal nuclear autoantibody), Ma2, ácido glutámico decarboxilasa (GAD65)

Producción de anticuerpos contra receptores sinápticos	N-metil-D-aspartato (NMDA), ácido γ -aminobutírico A (GABAAR), ácido γ -aminobutírico B (GABABR), ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico (AMPA), receptor 5 metabotrópico de glutamato (mGluR5), receptor 2 dopamina
Producción de anticuerpos contra canales iónicos y otras proteínas de superficie	Glioma rico en leucina inactivado-1 (LGI1), proteína tipo 2 asociada a contactina (Caspr2), proteína 6 tipo dipeptidil-peptidasa (DPPX), glicoproteína de mielina del oligodendrocito (MOG), acuaporina 4, gangliósido GQ1b

Los autoanticuerpos mejor caracterizados como causantes de encefalitis autoinmune tienen como blanco en el sistema nervioso central al receptor NMDA, a MOG y GAD65, causando disrupción de la función del receptor, disminución de la expresión sobre la hendidura sináptica o daño neuronal a través del complemento (10). Para el 2016 se describió la encefalitis por anticuerpo anti-LGI1, con una afectación cognitiva importante, que requiere un inmunoterapia más agresiva y llegando a ser actualmente la segunda EA más frecuente después de EA anti-NMDAR en el adulto joven. En los niños, la encefalitis anti-NMDAR, anti-receptor A del ácido γ -aminobutírico (GABAAR) y anti-GAD65 son las más frecuentes (11).

Cuadro clínico y abordaje de EA

La presentación clínica de la encefalitis NMDAR en adultos se describe siguiendo cuatro etapas de progresión. La fase prodrómica, la psicótica, la de pobre respuesta y la hipequinética. Cuadros prodrómicos se han registrado hasta en el 86% de los pacientes; durante las otras fases hay gran variabilidad en su presentación clínica, gravedad y secuencia en la que ocurren. En un reporte reciente de población pediátrica mexicana predominó la fiebre y síntomas neuropsiquiátricos (47.5%), alteración del estado de alerta (100%), disfemia (90.5%), discinesia/distonía orofacial (77%) y convulsiones (95%), mientras en adultos predominaron los síntomas neuropsiquiátricos, particularmente labilidad emocional (80%) y cefalea (96%). Se reporta también antecedentes como infección de tracto respiratorio superior, gastroenteritis o encefalitis por herpes virus. Siendo importante el seguimiento ambulatorio de estos últimos, porque hasta un 27% pueden desarrollar clínica de EA con asociación a anticuerpos anti-NMDAR en el 64% de los casos en los dos meses siguientes a la infección herpética, con un pronóstico menos favorable que el presentado en los casos tradicionales de EA anti-NMDA (12). En el 36% de los casos restantes se han encontrado anti-GABAAR, D2R o se desconoce el antígeno. Los síntomas psiquiátricos, sobre todo relacionados con el estado de ánimo, son bastante frecuentes en la encefalitis.

NMDAR pediátrica y al menos el 22% tuvo una visita al hospital psiquiátrico hasta 2 meses antes de la solicitud de la prueba de anticuerpos en LCR. En los menores de 12 años este trastorno parece ser más grave y puede conducir a síntomas psiquiátricos y cognitivos persistentes (13). Es así como los pacientes con EA no se

presentan con un cuadro clínico homogéneo, pero que generalmente se distingue una evolución subaguda (menos de 3 meses) con compromiso del sensorio, episodios paroxísticos epilépticos y otros movimientos anormales, regresión del neurodesarrollo, síntomas psiquiátricos, disautonomías y alteraciones de la memoria, estos dos últimos menos frecuentes en los niños.

En otros tipos de EA con anticuerpos contra receptores sinápticos como anti-LGI, anti-GABABR y AMPAR, se observa una clínica de encefalitis límbica, pero con diferencias en relación con edad, sexo, frecuencia, tipo de tumor asociado y comorbilidad. Así es que, los pacientes con anticuerpos anti-LGI1 presentan tempranamente crisis distónicas faciobraquiales e hiponatremia y pocas veces tienen un tumor asociado, mientras que los pacientes con anticuerpos anti-GABABR presentan inicialmente convulsiones refractarias y en la mitad de los casos tienen cáncer de pulmón de células pequeñas (14).

En la tabla 2 se describen las principales características de los tipos de EA más frecuentes en niños y en la figura 1 se resume la evolución clínica de EA anti-NMDAR

Tabla 2 Evolución clínica de EA anti-NMDAR

Enfermedad	Características clínicas	Alteración en el EEG	Alteración en RMN cerebral	Respuesta a tratamiento
Encefalitis Anti-NMDAR	Movimientos anormales (corea,			

	<p>atetosis, temblores, ataxia, disonías orofaciales o de extremidades, miorritmia facial o de extremidades, blefaroespasmo, opistótonos), convulsiones; síntomas psiquiátricos (catatonia, alucinaciones) de menor frecuencia en los niños</p>			
<p>Encefalitis Anti-GAD</p>	<p>Encefalitis límbica, síndrome de persona rígida, ataxia cerebelosa, trastornos de movimientos oculares, epilepsia</p>			

	refractaria, disautonomía, amnesia global transitoria			
Encefalitis Anti-MOG	Encefalomiелitis diseminada aguda que incluye encefalopatía, neuritis óptica o mielitis transversa (pero no la EM típica); encefalitis cortical con convulsiones; encefalitis del tronco encefálico; y meningoencefalitis sin desmielinización			

Encefalitis Anti- GABAAR	Encefalitis severa, convulsiones y/o estado epiléptico refractario			
Encefalitis Anti- GABABR	Encefalitis límbica, convulsiones graves, ataxia cerebelosa, opsoclonus- mioclonus, deterioro cognitivo, trastorno del comportamiento			

El abordaje de los pacientes con sospecha de EA requiere evidentemente su hospitalización, descartar procesos infecciosos, tumorales, trastornos metabólicos o intoxicaciones. Como parámetros iniciales se debe tomar biometría hemática, marcadores inflamatorios séricos, bioquímica renal y hepática. De acuerdo con la epidemiología local e historia clínica, abordaje infeccioso a través de toma de cultivos, serologías o paneles moleculares para la detección del germen. La realización de neuroimagen tipo resonancia magnética y análisis de LCR que

incluya citoquímico, cultivo, reacción en cadena de la polimerasa (para gérmenes comunes causantes de encefalitis) son parte la evaluación básica para determinar presencia de inflamación en el sistema nervioso central.

En el LCR se encontrará principalmente pleocitosis, hiperproteinorraquia y en la mitad de los casos positividad en las bandas oligoclonales. Sin embargo, en una reciente revisión sistemática de los hallazgos en LCR, se resaltan las profundas diferencias en 10 diferentes subtipos de EA, siendo más frecuente encontrar cambios inflamatorios en Anti-NMDA, GABABR, AMPA, DPPX y normalidad en los casos de EA anti-CASPR2, LGI1, GABAAR. En el momento de la toma de la punción lumbar se debe coleccionar muestra para posteriormente, de acuerdo con la sospecha clínica de EA, determinar anticuerpos Anti-NMDAR, MOG, GABAAR en un primer paso y en caso de ser negativo con una EA probable procesar para anticuerpos mucho más raros en niños.

El procesamiento del panel de anticuerpos para EA, se recomienda hacerlo concomitantemente en suero con el fin de facilitar la interpretación y evitar falsos positivos y negativos, dado que en las EA anti-NMDAR pueden ser negativos los anticuerpos en suero en un 15% de los casos, mientras que en EA anti-MOG hay una mayor positividad en suero. La presencia de más de un anticuerpo en LCR puede explicarse por síndrome de solapamiento o comorbilidad con otras entidades autoinmunes como diabetes mellitus tipo 1 donde se pueden encontrar anticuerpos anti-GAD65. No se requiere realizar titulación de anticuerpos con isotipos diferentes a IgG, dado que no se ha encontrado valor patológico o mayor sensibilidad con los isotipos IgA o IgM (15).

En la resonancia magnética cerebral se podrá encontrar hiperintensidades en regiones temporales o frontales o normalidad con relación al tipo de anticuerpo involucrado. El electroencefalograma puede encontrarse alterado hasta en 80% de los casos, reportándose con ritmo de fondo anormal (63%), enlentecimiento generalizado (50%), enlentecimiento focal (43%) y descargas epileptiformes focales (31%). En caso de estar alterado de forma típica mostrará actividad delta en regiones temporales o actividad delta rítmica generalizada con actividad rápida superpuesta (delta brush). Otras técnicas como el SPECT y PET, tienen un papel en el diagnóstico sobre todo cuando la RMN y el EGC son normales. La biopsia cerebral es muy poco frecuente realizada con el establecimiento de un abordaje sistemático, pero es posible que se necesite de forma dirigida a alguna de las lesiones detectadas en resonancia magnética cuando el diagnóstico sigue siendo incierto. Se reporta mayor rendimiento diagnóstico de la biopsia cerebral en pacientes pediátricos que en adultos. Debe buscarse el teratoma ovárico o testicular dada la asociación descrita principalmente en adultos jóvenes.

Diagnóstico y tratamiento

Establecer el diagnóstico de EA en niños enfrenta ciertos desafíos como la baja incidencia e índice de sospecha por el personal de salud, el amplio diagnóstico diferencial y que los cambios en el humor, comportamiento y personalidad pueden darse concomitantemente con los cambios puberales. En cualquier caso, la presencia de síntomas psiquiátricos antes de los 13 años debe llamar la atención del clínico para búsqueda de causas orgánicas como la EA. Ante la evidencia actual, cualquier encefalopatía rápidamente progresiva de etiología poco clara en la que se

encuentren signos inflamatorios en el LCR, aunque pudieran estar ausentes, y con síntomas en el estado de ánimo, cognitivos, delirantes o movimientos anormales, con o sin alteraciones en la resonancia magnética, debe hacer sospechar un proceso inmunomediado. En 2016 Graus et al, definieron 3 categorías diagnósticas en EA: posible, probable y definida, basadas en la documentación de clínica compatible, exámenes compatibles (RM/LCR/EEG) y anticuerpos positivos. Se debe tener en cuenta que solo un 44% de los casos en una primera evaluación cumplen los criterios para EA definitiva, por la negatividad de anticuerpos en LCR. Los casos de EA seronegativa tiene una relevancia en pediatría, por la mayor posibilidad de no encontrar alteraciones en el LCR y de la difícil caracterización clínica de focalización neurológica en algunos pacientes como aquellos con síndrome de Down o espectro autista.

Como se mencionó antes, las encefalitis infecciosas, las encefalopatías metabólicas y tóxicas o los procesos infiltrativos deben ser considerados en el diagnóstico diferencial. Existen otras condiciones inflamatorias del SNC como la Encefalomielitis Aguda Diseminada (EAD) que pueden confundirse con EA. Esta entidad corresponde a un síndrome inflamatorio agudo del sistema nervioso central, monofásico y habitualmente postviral (ej, Herpes virus humano 6), que en los niños puede verse con mayor frecuencia en hombres y presentarse como un síndrome encefalopático no específico. Los hallazgos en la resonancia magnética cerebral muestran afectación desmielinizantes múltiples en la sustancia blanca, ganglios basales o tallo cerebral, y se detectan hasta en el 50% de casos, anticuerpos anti-MOG, aumentando el índice de sospecha de EAD. Las lesiones multifocales

detectadas en la resonancia magnética pueden ser muy similares a las encontradas en EA anti-GABAAR.

Una vez que el clínico considere una posible o probable EA, debe iniciarse la inmunoterapia. El tratamiento inmunorregulador de primera línea está basado en corticoides endovenosos (EV) en pulsos de 3 a 5, más gammaglobulina intravenosa (GGIV) en dosis de 2 g por kilo repartidas en uno o 5 días y/o plasmaféresis, junto con el retiro del tumor en los casos oncológicos o control de la infección en los casos precipitados por infección. En general, hay poca evidencia para determinar si GGIV o la plasmaféresis es superior; por lo tanto, se recomienda usar el enfoque con el que el clínico esté más familiarizado; sin embargo, la plasmaféresis puede ser más difícil de realizar en paciente agitados o niños muy pequeños. Se espera una evolución a la mejoría, medido en la escala de mRankin, en un plazo de 1-3 semanas con esta intervención. Si no hay ninguna respuesta en un plazo mínimo de 2 semanas, se inicia manejo con inmunosupresores como Ciclofosfamida (CFM) y Rituximab (Anticuerpo monoclonal anti-CD20, RTX) de forma endovenosa, asociándose a azatioprina o micofenolato como segunda línea.

La instauración del manejo de segunda línea se relacionó con mejoría clínica vs no recibirá con un odds ratio [OR] 2.69 (IC 1.24–5.80; $p=0.012$). Los pacientes con EA definitiva pueden beneficiarse de la terapia inmunosupresora oral continua o esquemas mensuales de GGIV/Esteroides, aunque los protocolos específicos aún no están validados (16). En los casos refractarios a la terapia de primera y segunda línea, existe evidencia reciente de mejoría con Tocilizumab (inhibidor de la

interleucina 6, TCZ) tanto en niños como en adultos y de Bortezomib (inhibidor del proteasoma) y de IL-2 en dosis bajas en adultos (17).

En relación con pronóstico, el inicio temprano del tratamiento y la intensificación del tratamiento en pacientes con enfermedad refractaria son las dos estrategias que mejoran los resultados. En cualquier caso, sin importar el tiempo de instauración de síntomas o la seronegatividad, ante la EA probable se recomienda siempre tratar. Adicionalmente, dado el tiempo transcurrido entre la administración de los esquemas de segunda línea y los efectos del tratamiento, se recomienda continuar el tratamiento de primera línea (p. ej, esteroides orales) hasta que los pacientes muestren una mejoría.

Para el control de los síntomas epilépticos se usan anticonvulsivantes y para yugular los episodios de agitación psicomotora que pueden ser de difícil control, se usan benzodiazepínicos y se desaconsejan los neurolépticos por la asociación entre encefalitis anti-NMDAR y síndrome neuroléptico maligno, aunque se sugiere que está más relacionada a la presencia de catatonía que a la psicosis, siendo seguro posible usarlos entonces si la catatonía se descarta y ya se inició la inmunoterapia. Stingl y cols, resumen las estrategias inmunoterapéuticas para EA.

Complicaciones y pronóstico

Probablemente los elementos pronósticos más relevantes en EA sean el tipo de anticuerpo vinculado, el tiempo transcurrido para el inicio de la inmunoterapia y posiblemente los esquemas usados. Adicionalmente, el tratamiento de la malignidad en caso de existir. Con relación a duración de síntomas y tiempo para la

recuperación, en los pacientes con encefalitis límbica y anticuerpos contra LGI1 se observa una mejoría más rápida que los pacientes con EA anti-NMDAR, pero sin ser su pronóstico mejor a los dos años. También en estos pacientes con EA anti-LGI1, sólo el 35% de los pacientes se habían recuperado completamente a los dos años del debut (18). Mientras que en EA anti-NMDAR la recuperación es lenta. Puede observarse mejoría a las 4 semanas en el 53% de los casos con la primera línea de tratamiento, requiriendo más de 18 meses para alcanzar una recuperación funcional completa, pero llega a ocurrir en el 80% de los pacientes. Con relación a la edad del debut en EA anti-NMDAR los más jóvenes se recuperan mejor que los mayores (81% vs al 64% tuvieron un buen pronóstico después de dos años de seguimiento. La recaída ocurre en aproximadamente el 20% de los niños con EA anti-NMDAR. En un pequeño porcentaje de casos, la encefalitis coincide con enfermedades desmielinizantes, por lo que si la historia clínica o evaluación imagenológica lo sugiere debe ampliarse el abordaje.

Como predictores de pobre estado funcional a futuro en EA Anti-NMDAR se han relacionado el ingreso a la unidad de cuidados intensivos, el retraso del tratamiento por más 4 semanas desde el inicio de los síntomas, la falta de mejoría clínica dentro de las 4 semanas siguientes a recibir la primera línea de tratamiento, la resonancia magnética anormal y el recuento de leucocitos en LCR > 20 células/ μ L, integrándose recientemente en una escala de 5 puntos denominada NEOS (anti-NMDAR Encephalitis One-Year Functional Status) (33). Como complicaciones asociadas a la terapia inmunorreguladora pueden verse infecciones, alteraciones hidroelectrolíticas, metabólicas o hemodinámicas, sobre todo con el uso de

plasmaféresis y terapia esteroidea a largo plazo. La mortalidad a los dos años en EA Anti-NMDAR en una serie de 501 pacientes alcanzó el 6%.

Planteamiento del problema

¿Cuáles son las características clínicas, la respuesta terapéutica y el pronóstico de los pacientes con encefalitis autoinmune?

Objetivos

Objetivo general

Describir el comportamiento de la encefalitis autoinmune en niños del Hospital Infantil Privado Star Médica durante el periodo 01 de Enero del 2017 al 31 de Mayo del 2022.

Objetivos particulares

- Describir las características clínicas de la encefalitis autoinmune a través de los resultados del perfil inmunológico de los pacientes.
- Describir la respuesta terapéutica de los niños por medio de los tratamientos de primera, segunda línea y terapia alternativa.
- Describir el pronóstico de los pacientes a través de su estancia hospitalaria y su reacción al tratamiento.

Justificación

La encefalitis autoinmune es un padecimiento que pone en riesgo la funcionalidad, calidad de vida e incluso la vida del paciente que la padece. Se ha descrito un incremento en la causa autoinmune, por lo cual, determinar la frecuencia en nuestra población nos permitirá poner las bases para solicitar apoyo para la diagnóstico y tratamiento dentro de la institución.

Diseño de investigación

Observacional, descriptivo, analítico, transversal y abierto.

Criterios de selección

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Niñas y niños entre 8 a 30 meses de edad
- Nacionalidad Mexicana
- Expedientes de pacientes con diagnóstico de encefalitis de los 2 a los 18 años de edad.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Basic tenets that guide the treatment of autoimmune encephalitis are that patients treated with immunotherapy fare better than those not given immunotherapy. Earlier initiation of immune therapy is associated with better prognosis. Lastly, if the patient does not respond to first line therapy, or if the disease is severe or relapsing, treatment with a second-line agent improves prognosis-Lengua materna no hispana

-Expedientes incompletos

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

-Cuestionarios no completados

Población

Pacientes Hospitalizados y Diagnosticados en el Hospital Infantil Privado Star Médica durante el periodo 01 de Enero del 2017 al 31 de Mayo del 2022.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Por ser un estudio descriptivo no se realizó el cálculo del tamaño de la muestra. Se realizó con base a un muestreo no probabilístico por conveniencia de casos consecutivos.

Variables de estudio

Variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable
Edad	Es el tiempo que ha vivido una persona al día del estudio.	Meses	Numérica Discontinua
Sexo	Es la condición orgánica que distingue al hombre de la mujer.	Masculino Femenino	Dicotómica
Resultado de laboratorio	Resultado de perfil inmunológico compatible con etiología autoinmune. Causa asociada a encefalitis.	Anticuerpos dirigidos contra antígenos intracelulares, anticuerpos dirigidos contra	Cualitativa Nominal

		antígenos de la superficie celular.	
Estancia hospitalaria	Número de días transcurridos desde el ingreso del paciente al servicio	Días	Numérica Discontinua
Tratamiento	Inmunoterapia administrada. Si el paciente no responde al tratamiento de primera línea, o si la enfermedad es grave o recidivante, el tratamiento con un agente de segunda línea mejora el pronóstico.	1era línea= esteroides, inmunoglobulina, recambio plasmático. 2da línea= Rituximab, Ciclofosfamida. 3era línea= Tocilizumab, Aldesleukin.	Cualitativa Nominal

Sección de Ética

Este estudio está apegado a la declaración de Helsinki, promoviendo y asegurando el respeto a todos los seres humanos, protegiendo su salud y derechos individuales. La ley General de Salud establece que deben utilizarse los datos con confidencialidad y con fines no lucrativos. Para esta investigación no se utilizó consentimiento informado debido a que los datos obtenidos fueron a través de expedientes clínicos, sin realizarse pruebas experimentales.

Riesgo de la investigación

El estudio fue de riesgo nulo ya que empleó técnicas y métodos de investigación documental, no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada y no se interfirió en ningún momento con el tratamiento o manejo de los pacientes.

Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad en su conjunto

El beneficio del estudio se verá reflejado en la comunidad médica del Hospital Infantil Privado Star Medica; ya que a partir de la información que se encuentre se tendrán más herramientas para el abordaje de la encefalitis autoinmune en niños.

Confidencialidad

Se reitera que no se identificó al sujeto en ninguno de los registros durante la fase de captura de datos y descarga de los mismos. El investigador se compromete a la divulgación de los resultados pero sin la mención de ningún nombre del paciente ni de su número de afiliación.

Recursos, financiamiento y factibilidad

Se dispuso de todos los recursos necesarios, financieros, materiales y humanos, lo que incluye la cantidad necesaria de pacientes, para la realización del estudio en el Hospital Infantil Privado Star Medica.

Análisis estadístico

El análisis estadístico consistió en lo siguiente:

Análisis estadístico en donde se diseñó una base electrónica para el vaciado de datos de la hoja de recolección.

Análisis de datos por estadística descriptiva, los resultados se expresarán mediante frecuencias, proporciones y cálculos de tasas; se evaluarán las variables dependientes e independientes así como las sociodemográficas. Las variables cuantitativas se expresarán como medias o desviaciones estándar si se detecta una distribución normal, o como medianas y rangos si existe una distribución no paramétrica, mientras que las variables cualitativas se expresarán mediante frecuencias absolutas y relativas.

Procedimiento de recolección de datos:

La recolección de la información se realizó a través de la revisión de expedientes correspondientes al periodo del 01 de enero del 2017 al 31 de mayo del 2022 que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Se recolectó la información en un documento de Excel, para análisis de datos, discusión y conclusiones.

Resultados

El total de los pacientes estudiados fue de ocho. De estos, el 37.5% tenía una edad menor a un año cuando se efectuó el diagnóstico; 25% 1 año; 12.5% 2 años; 12.5% 15 años y 12.5% 16 años.

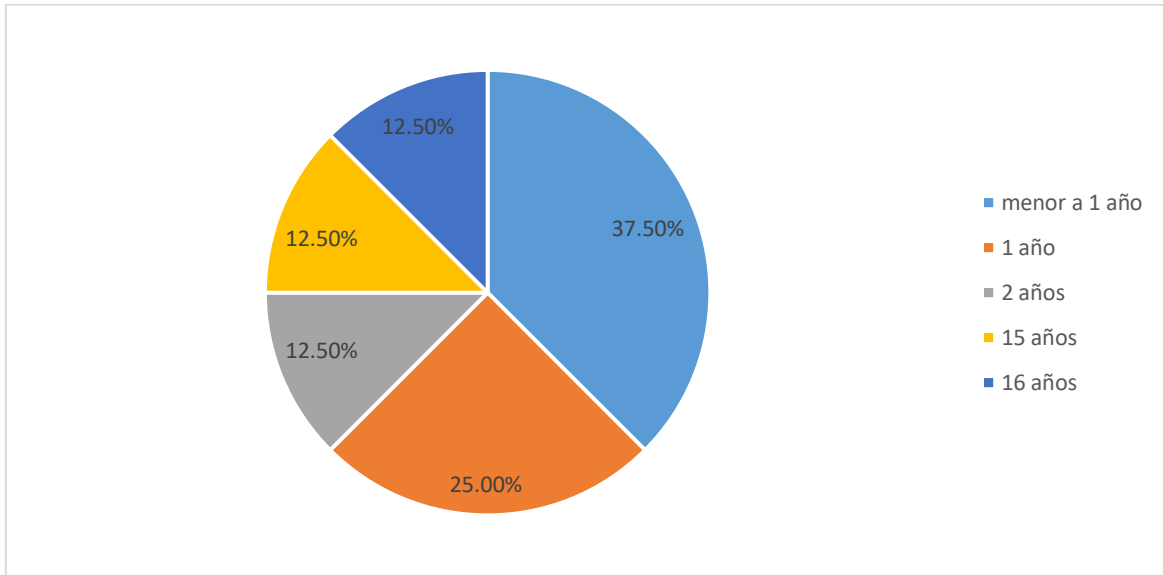


Figura 1 Frecuencia de la edad de pacientes

Tabla 3 Distribución del sexo de los pacientes

Sexo	Pacientes	Porcentaje
Masculino	4	50%
Femenino	4	50%

El peso promedio de los pacientes fue de 43.2 kg y la talla promedio de 140.12 cm.

En Las Figuras 2 y 3 se puede observar la frecuencia de estas variables.

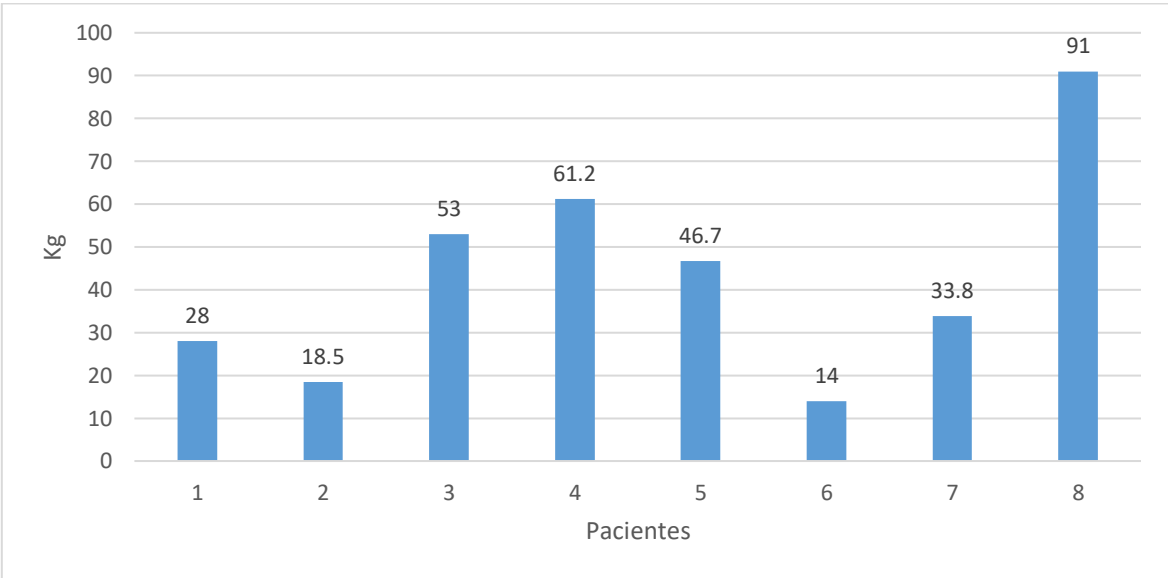


Figura 2 Frecuencia del peso de pacientes

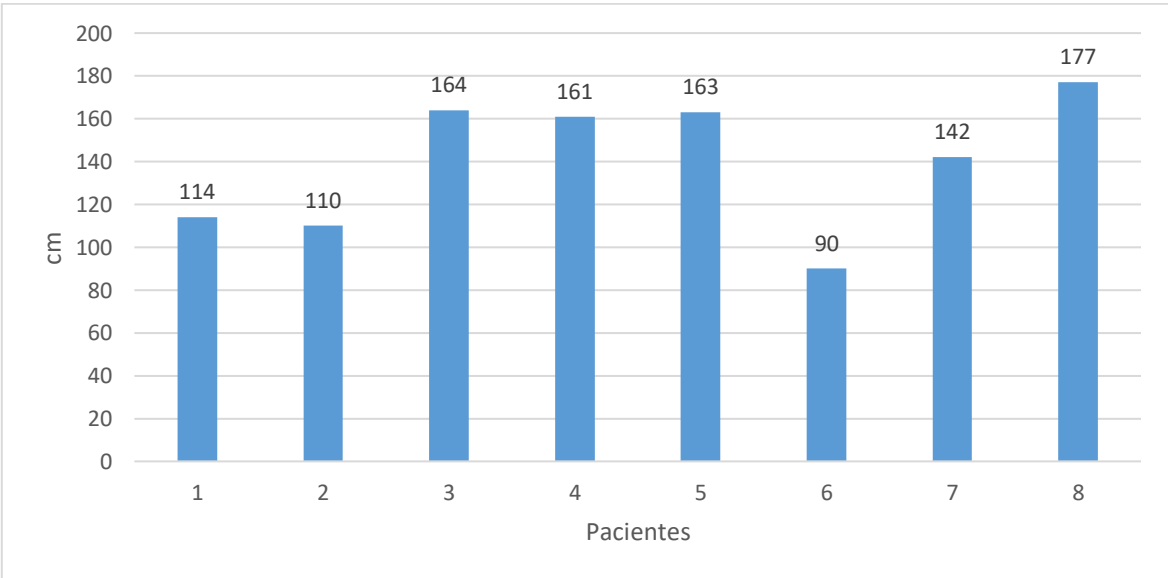


Figura 3 Frecuencia de la talla de pacientes

50% de los pacientes manifestaron antecedentes patológicos, de ellos se halló un caso de las siguientes patologías: trastorno psiquiátrico, cutis marmorata, Enfermedad de Legg-Calvé-Perthe y Catarata congénita bilateral (Tablas 2 y 3)

Tabla 4 Distribución de los antecedentes patológicos de los pacientes

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS	Pacientes	Porcentaje
Sí	4	50%
No	4	50%

Tabla 5 Casos patológicos detectados

Patología	Pacientes
Trastorno psiquiátrico	1
Cutis Marmorata	1
Enfermedad de Legg-Calvé-Perthe	1
Catarata congénita bilateral	1

Por otro lado, la estancia hospitalaria promedio fue de 17.62 días. La distribución se muestra en la Figura 4.

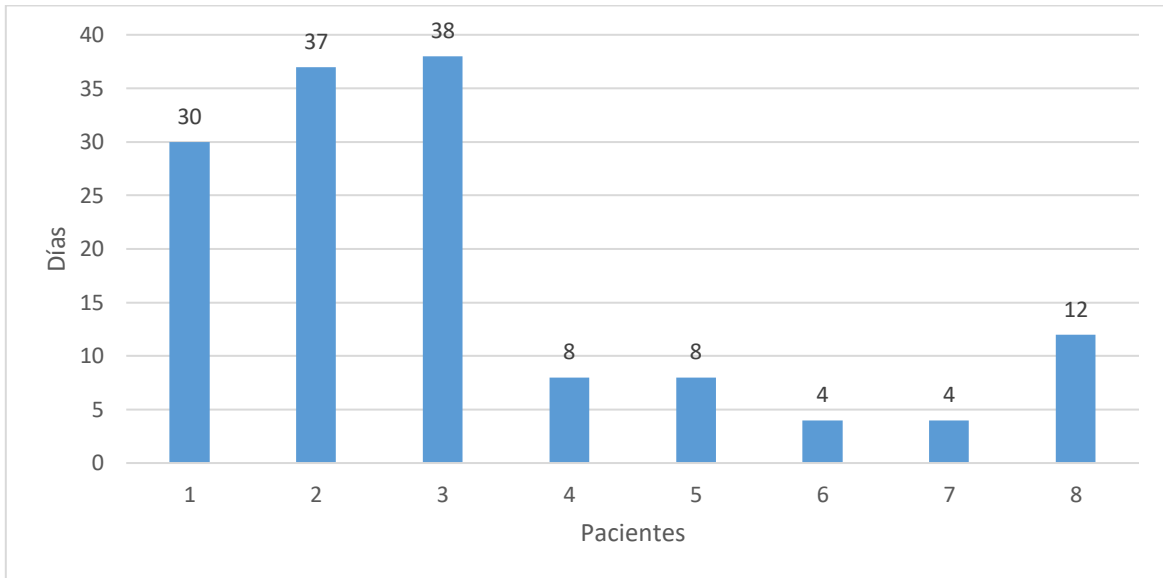


Figura 4 Estancia hospitalaria

La presentación clínica, resultados de imagen, resultados de EGG, resultados serológico y el tratamiento farmacológico se dispusieron por caso, dado lo heterogéneo de cada paciente.

Tabla 6 Presentación clínica de la encefalitis para los ocho casos estudiados

Paciente	PRESENTACION CLÍNICA
1	Dolor abdominal de 7 días, picos febriles, vómito, malestar general.
2	Fiebre de alto grado, Mialgias, artralgias, irritabilidad, datos de dificultad respiratoria, hemiparesia de cuerpo izquierdo, deterioro del estado de alerta.
3	Alucinaciones, movimientos estereotipados, crisis de ansiedad.
4	Crisis convulsivas tónicas-clónicas, afasia motora selectiva y disartrias.
5	Vértigo, hemiplejía izquierda, hemiparesia, dislalia, afasia verbal, sialorrea
6	Crisis convulsivas tónicas generalizadas, con fijación de la mirada, pérdida del estado de alerta y periodo postictal
7	Fiebre de alto grado, cambios de conducta alternando episodios de irritabilidad y somnolencia. Acompañado de crisis convulsivas tónico-clónico generalizadas con periodo postictal.
8	Fiebre de alto grado, cervicalgia, lumbalgia, disuria cefalea holocraneana intensa, e hipertensión arterial sistémica. Síndrome Encefálico.

Tabla 7 Resultados de estudio de imagen para los ocho casos estudiados

Paciente	ESTUDIOS DE IMAGEN
1	RMN de cráneo: múltiples lesiones extensas multifocales y en parches de sustancia blanca, mal definida, distribuidas en la fosa posterior, hemisferios cerebrales, cerebelo y tronco encefálico.
2	RMN de cráneo: Imagen hiperdensa en región frontal derecha. Lesiones subcorticales isquémicas de predominio derecho, cambios difusos de la señal temporal inferior e hipocampal. Imágenes hiperintensas en t2 y FLAIR.
3	RMN de cráneo: Estudio de encéfalo de características normales; Hiperplasia de la adenohipófisis: Sin evidencia de realces anómalos.
4	RMN de cráneo: Imagen hiperdensa puntiforme de la rodilla de la capsula interna del hemisferio derecho.
5	RMN de cráneo: sin alteraciones.
6	RMN de cráneo: múltiples lesiones desmielinizantes en sustancia blanca en lóbulos fronto-temporal.
7	RMN de cráneo: Prominencia sacular del espacio aracnoideo en región temporal derecha, sin evidencia de lesiones extraaxiales o intraaxial.
8	RMN de cráneo: imagen hiperintensa frontal izquierda a nivel de la cápsula externa que corresponde a un acumulo de mielina.

Tabla 8 Reporte de EEG para los ocho casos estudiados

Paciente	REPORTE DE EEG
1	Disfunción generalizada
2	Trazo de fondo asimétrico con menor voltaje en hemisferio izquierdo.
3	Patrón Delta Brush.
4	Actividad paroxística frontal izquierda.
5	Sin alteraciones.
6	Disfunción generalizada.
7	Paroxismos generalizados de onda aguda de inicio en hemisferio izquierdo, asimetría interhemisférica por bajo voltaje hemisférico izquierdo y disfunción generalizada por ritmo lento para la edad.
8	EEG: Disfunción generalizada.

Tabla 9 Tratamiento farmacológico para los ocho casos estudiados

Paciente	FÁRMACO
1	Enoxaparina (1mgkgdo), Levetiracetam (35mgkgdia), Olanzapina (0.17mgkgdo), Hidrocortisona (2.8mgkgdia)
2	Enoxaparina, Levetiracetam
3	Enoxaparina, Levetiracetam
4	Aciclovir (1500mgm2do), Levetiracetam 32.6 mgkgdo)
5	Enoxaparina
6	Levetiracetam, ácido valproico
7	Enoxaparina (1.03mg/kg/dia) cada 24 horas, lacosamida (2.5mg/kg/dia) cada 12 horas, levetiracetam (25.8mg/kg/dia) cada 12 horas, omegas y multivitamínicos.
8	Levetiracetam (dosis máx), Clonazepam (.03mgkgdia), Olanzapina, Enoxaparina.

Tabla 10 Resultados serológicos para los ocho casos estudiados

Paciente	SEROLOGIA
1	Antineuronales IgG, anti M Pneumoniae
2	Anticuerpos antineuronales: Anti-anfifisina y bandas Oligoclonales
3	Anti-LGL1, ANCA MPO Y PR3 (+)
4	NMDA, ANA (+) 1:80
5	Anticuerpos Antineuronales
6	Bandas Oligoclonales
7	Bandas Oligoclonales
8	NMDA + Bandas Oligoclonales positivas

Tabla 11 Distribución del tratamiento a dos líneas para los ocho casos estudiados

Paciente	1a LÍNEA DE TX	2a LÍNEA DE TX	RECAMBIOS PLASMATICOS
1	Metilprednisolona (30mgkgdia) = 6 bolos; Inmunoglobulina (2grkgdosis) 2 bolos	Ciclofosfamida 500mgm2dosis	(No.10) Recambio Plasmático
2	Inmunoglobulina (2grkgdo) 2 bolos	Ciclofosfamida	----
3	3 bolos Metilprednisolona (30mgkgdo) + Inmunoglobulina (2grkgdo) 2 bolos + (No. 8) Recambio Plasmático	Rituximab (370mg7m2/do) 3 dosis	(No. 8) Recambio Plasmático
4	Metilprednisolona (16mgkgdia /5 días) Prednisona (1 mgkgdia) + Inmunoglobulina (2grkgdosis) 2 bolos	-----	-----
5	Metilprednisolona (30mgkgdía) (5 bolos) + Inmunoglobulina (2grkgdosis) 2 bolos	----	-----
6	Metilprednisolona (30mgkgdía) (5 bolos) + Inmunoglobulina (2grkgdosis) 2 bolos	----	-----
7	Metilprednisolona (30mgkgdía) (5 bolos) + Inmunoglobulina (2grkgdosis) 2 bolos	-----	-----
8	Metilprednisolona (dosis máx= 1gr) (5 bolos) + Inmunoglobulina (dosis máx= 100gr) DU	Ciclofosfamida 1 gr IV	(No.4) Recambio Plasmático

Tabla 12 Distribución del egreso de los pacientes

Condiciones al egreso	Pacientes
Neurológicamente íntegro. Bueno para la vida y la función.	5
Sin compromiso neurológico evidente	1
Hemiparesia faciocorporal izquierda	1
Fallecimiento	1

Discusión

Se realizó un estudio observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo en el cual se revisaron un total de 8 casos. En nuestra población no se tuvo prevalencia de hombres o mujeres, lo cual es distinto a lo reportado en algunos estudios que señalan 67% de predominio en mujeres. (19)

Encontramos que en nuestra población las manifestaciones predominantes inicialmente son las conductuales y más tarde la presencia de crisis convulsivas, ambas en el 100% de nuestra muestra; las manifestaciones psiquiátricas fueron predominantes en el género femenino hasta en un 80%, y los movimientos anormales los predominantes en el género masculino en un 100%.

Los reportes de electroencefalograma indican reporte anormal en el 100% de los pacientes, predominando la disfunción generalizada en el 50% de los estudios alterados. Lo cual coincide con lo reportado, ya que se ha encontrado que en un 90 a 100% de los pacientes tienen un electroencefalograma anormal. (11)

Los hallazgos reportados en la resonancia magnética de encéfalo fueron sin alteraciones en solo un caso y con alteraciones en los siete restantes, predominando las hiperintensidades en T2 y FLAIR. Lo cual contrasta con lo reportado en la literatura donde se encuentran alteraciones en una tercera parte de las resonancias magnéticas de encéfalo (9). El abordaje terapéutico se realizó con esteroide, inmunoglobulina y anticomiciales en todos los pacientes, seguido por el uso de antipsicóticos, sin existir mucha variación con lo referido en series de casos previas. Las principales secuelas al egreso de nuestros pacientes fueron: crisis

epilépticas en el 87.5%, lo cual se encuentra discretamente por arriba de lo reportado en estudios previos de un 71.42% de los casos.

Se sabe que posterior a la aplicación de inmunoglobulina humana puede haber respuesta en los síntomas hasta un mes después, pero incluso se puede requerir hasta 18 meses o más para una recuperación franca, esto explica que la mayoría de los pacientes egresen con secuelas (12), sin embargo, aún existe expectativa de mejora. Se destaca la complicación de uno de nuestros pacientes con síndrome neuroléptico maligno y su lamentable fallecimiento.

Conclusión

A partir de los objetivos planteados en la presente investigación, se llegó a las siguientes conclusiones:

Las características clínicas de la encefalitis autoinmune fueron variados en los ocho casos, pero se pueden resaltar los más comunes: fiebre de alto grado, alteraciones de la conducta, malestar general y episodios de ansiedad e irritabilidad.

Los estudio de imagen mostraron como común denominador hiperdensidad en diversas regiones, aunque en algunos casos se detectaron lesiones desmielinizantes. Por su parte, el EGG permitió conocer la existencia de disfunción generalizada en algunos casos y la ausencia de alteraciones en otros. Asimismo, los resultados serológicos fueron caracterizados por Anticuerpos Antineuronales y Bandas Oligoclonales positivas.

Los dos fármacos empleados en los ocho casos fueron Enoxaparina y Levetiracetam. En algunas ocasiones se llegaron a adicionar otros medicamentos de acuerdo a los antecedentes patológicos que presentaban algunos infantes.

Existieron diferencias en los tratamientos de primera, segunda y terapia alternativa. La primera línea estuvo caracterizada por administración de Metilprednisolona más Inmunoglobulina. De los ocho pacientes, 4 tuvieron que pasar a la segunda línea con el uso de Ciclofosfamida (3 casos) y Rituximab (1 caso). Finalmente, tres de estos pacientes requirieron tratamiento conjunto con los recambios plasmáticos, siendo la institución un centro con la infraestructura para realizarlo.

El pronóstico de los pacientes fue bueno dado que solo un paciente falleció, otro presentó hemiparesia faciocorporal izquierda, otro tuvo egreso sin compromiso neurológico evidente y los cinco restantes con pronóstico bueno para la vida y la función.

Este estudio debe ser considerado la base para establecer una línea de investigación, con el objetivo de lograr un tamaño de muestra más amplio.

Bibliografía

1. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Laming AS, Sejvar J, Bitnun A, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: Consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis*. 2013 Oct 15;57(8):1114–28.
2. Armangue T, Leypoldt F, Dalmau J. Autoimmune encephalitis as differential diagnosis of infectious encephalitis. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(3):361–8.
3. Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, McKeon A, Lopez-Chiriboga AS, Lennon VA, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol*. 2018 Jan 1;83(1):166–77.
4. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Vol. 15, *The Lancet Neurology*. Lancet Publishing Group; 2016. p. 391–40.
5. Boesen MS, Born AP, Lydolph MC, Blaabjerg M, Børresen ML. Pediatric autoimmune encephalitis in Denmark during 2011–17: A nationwide multicenter population-based cohort study. *Eur J Paediatr Neurol*. 2019 Jul 1;23(4):639–52.
6. Fuente-Silva F. Características clínicas de una serie de pacientes pediátricos con encefalitis autoinmune en un centro de tercer nivel. *Rev Mex Neurocienc*. 2019; 20. https://www.revmexneurociencia.com/portadas/5341ax191-rmn_suplem-trabajos-libres-2019.pdf.

7. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: An observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2013 Feb;12(2):157–65.
8. Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol.* 2009, 66(1):11–8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19670433/>.
9. Esposito S, Principi N, Calabresi P, Rigante D. An evolving redefinition of autoimmune encephalitis. *Autoimmun Rev.* 2019;18(2):155–6.
10. Venkatesan A, Adatia K. Anti-NMDA-Receptor Encephalitis: From Bench to Clinic. *ACS Chem Neurosci.* 2017;8(12):2586–95.
11. Cellucci T, Mater H Van, Graus F, Muscal E, Van Mater H, Graus F, et al. Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation.* 2020 Mar 1;7(2):663.
12. Armangué T, et al. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *Lancet Neurol.* 2018 Sep 1;17(9):760–72.
13. Basheer S. Neuropsychiatric manifestations of pediatric NMDA receptor autoimmune encephalitis: A case series from a tertiary care center in India. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2017, 19(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28841275>.

14. Guasp Verdaguer M, Ariño H, Dalmau Obrador J. Encefalitis autoinmunes. *Rev Neurol*. 2018;66(S02).
15. Hara M, Martinez-Hernandez E, Ariño H, Armangué T, Spatola M, Petit-Pedrol M, et al. Clinical and pathogenic significance of IgG, IgA, and IgM antibodies against the NMDA receptor. *Neurology*. 2018;90(16):E1386–94.
16. Zuliani L, et al. Management of antibody-mediated autoimmune encephalitis in adults and children: literature review and consensus-based practical recommendations. *Neurol Sci*. 2019 Oct 1;40(10):2017–30.
17. Lim JA, et al. New feasible treatment for refractory autoimmune encephalitis: Low-dose interleukin-2. *J Neuroimmunol*. 2016, 299:107–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27725107>.
18. Guasp Verdaguer M, Ariño H, Dalmau Obrador J. Encefalitis autoinmunes. *Rev Neurol*. 2018;66(S02):1.
19. Cellucci T, Mater H Van, Graus F, Muscal E, Van Mater H, Graus F, et al. Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation*. 2020 Mar 1;7(2):663.