



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

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

**“ESTUDIO COMPARATIVO DEL PERFIL CLÍNICO Y
EPIDEMIOLOGICO DE LA ENCEFALITIS AUTOINMUNE CON
ANTICUERPOS ANTI NMDA Y ENCEFALITIS AUTOINMUNE
CON ANTICUERPOS NEGATIVOS, EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA DE ENERO 2012 A DICIEMBRE
2022”.**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO SUBESPECIALISTA EN NEUROLOGIA PEDIATRICA**

PRESENTA:

Dra. Cynthia Stephanie Guerra Pérez

TUTORA

Dra. Blanca Gloria Hernández Antúnez

COTUTORA

Dra. Patricia Herrera Mora

ASESOR METODOLÓGICO:

Dr. Oscar Alberto Pérez González



Ciudad de México a Julio de 2024



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.

TÍTULO DE TESIS
“ESTUDIO COMPARATIVO DEL PERFIL CLÍNICO Y EPIDEMIOLÓGICO DE LA
ENCEFALITIS AUTOINMUNE CON ANTICUERPOS ANTI NMDA Y
ENCEFALITIS AUTOINMUNE CON ANTICUERPOS NEGATIVOS, EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE ENERO 2012 A DICIEMBRE 2022”

DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. VALENTINA VEGA RANGEL
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

DRA MATILDE RUIZ GARCÍA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DRA. BLANCA GLORIA HERNÁNDEZ ANTÚNEZ
TUTORA

DR. OSCAR ALBERTO PÉREZ GONZÁLEZ
ASESOR METODOLÓGICO

RESUMEN

La Encefalitis Autoinmune representa una etiología frecuente en los casos de Encefalitis. En pediatría los síntomas neurológicos pueden variar de cambios en el comportamiento leve a una encefalopatía profunda o estado epiléptico, pudiendo retrasar el diagnóstico y tratamiento oportuno, lo cual limita el pronóstico para los pacientes.

El objetivo general es describir la caracterización epidemiológica y clínica de la encefalitis autoinmune, incluyendo los pacientes con reporte de anticuerpos anti-NMDA y aquellos con anticuerpos ausentes en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero 2012 a diciembre 2022. Identificando como objetivos específicos la edad de presentación, sexo, enfermedades crónico-degenerativas previas, tiempo de evolución al diagnóstico y las manifestaciones clínicas presentadas.

Realizamos un estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo. En el que se obtuvieron 50 expedientes que cumplieron con los criterios de inclusión en el periodo de 2012 a 2022.

En la distribución de edades de los pacientes con anticuerpos antiNMDA positivos predomina el grupo de 13-17 años 11 meses, con 45.6% de la muestra (n=21) y dos pacientes del grupo de anticuerpos negativos. Siendo en ambos grupos el sexo más reportado el de mujeres. No se encontraron diferencias con significancia estadística en cuanto a los antecedentes patológicos ($p=0.08903$). La mediana del tiempo de evolución fue de 14.5 días para los pacientes con Anticuerpos antiNMDA y de 12.5 días, para los anticuerpos negativos ($p=0.5531$). La frecuencia de pródromo se reportó en más pacientes con anticuerpos ausentes ($p=0.04905$). Presentando en ambos grupos con mayor frecuencia fiebre, sin encontrar diferencia con significancia estadística ($p=0.38$).

En cuanto al cuadro clínico, el 100% de pacientes en ambos grupos presentaron alteraciones cognitivas y trastornos psiquiátricos. Todos los pacientes con anticuerpos ausentes presentaron trastornos del movimiento (n=4), así como la mayoría de pacientes con anticuerpos NMDA positivos (n=36). Reportando disautonomías en el 39.1% de pacientes con anticuerpos NMDA y únicamente en un paciente con anticuerpos ausentes ($p=0.14$). Sin encontrarse diferencia en la presencia de crisis epilépticas ($p=0.08903$).

Como conclusión, en relación a la literatura, no hubo un dato clínico ni epidemiológico predominante que nos ayude a diferenciar entre los diferentes anticuerpos implicados en la encefalitis autoinmune; la presencia de mayor frecuencia de prodromo en pacientes con anticuerpos ausentes puede ser ocasionada por la diferencia en el tamaño de la muestra, con un sesgo de representatividad. Así mismo, en nuestro medio no se cuentan con los reactivos para todos los anticuerpos descritos, pudiendo no diagnosticar la EA por otros tipo de anticuerpos de forma adecuada.

1. TITULO

“ESTUDIO COMPARATIVO DEL PERFIL CLÍNICO Y EPIDEMIOLOGICO DE LA ENCEFALITIS AUTOINMUNE CON ANTICUERPOS ANTI NMDA Y ENCEFALITIS AUTOINMUNE CON ANTICUERPOS NEGATIVOS, EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE ENERO 2012 A DICIEMBRE 2022”

2. AUTORES

Alumno: Cynthia Stephanie Guerra Pérez

Tutora: Dra. Blanca Gloria Hernández Antúnez

Cotutora: Dra. Patricia Herrera Mora

Asesor metodológico: Dr. Oscar Alberto Pérez González

3. MARCO TEÓRICO

3.1 DEFINICIÓN

La Encefalitis autoinmune (EA) se refiere a un grupo de trastornos no infecciosos, inflamatorios, mediados por la inmunidad, que ocasionan una variedad de síntomas y signos neurológicos y psiquiátricos y pueden ser desencadenados por una infección, vacuna o neoplasia.¹

3.2 ANTECEDENTES

Las Encefalitis autoinmunes iniciaron a reconocerse hace menos de 60 años. En 1968 Corsellis y colegas describieron casos de pacientes con cáncer de pulmón que desarrollaron múltiples síntomas neurológicos, tales como crisis epilépticas, pérdida de memoria y alteraciones del estado de ánimo; encontrando durante las necropsias de sus pacientes, inflamación de las áreas límbicas, llamando a esta entidad “encefalitis límbica”.²

En 2001 fueron descritos anticuerpos IgG contra canales de Potasio dependientes de voltaje³ y cuatro años después, en 2005 se describieron los anticuerpos contra receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) en 12 pacientes con encefalitis, de los cuales uno correspondía a una paciente mujer con teratoma ovárico que desarrolló síntomas psiquiátricos prominentes y coma.¹

En años recientes, se ha incrementado el reporte de diversos anticuerpos asociados en la EA⁴, siendo en pediatría los más frecuentemente encontrados los anticuerpos contra receptores de anti N-metil-D-aspartato (NMDA), Ácido-Gamma-Aminobutírico-A (GABA-A), Metabotrópico de Glutamato (mGluR5), Glicina (GlyR), Glicoproteína Mielina Oligodendrocítica (MOG) y Dopamina 2 (D2R).⁵

Sin embargo, a pesar de los avances en los métodos diagnósticos, estos no han logrado seguir a la par de la práctica clínica, por lo que aún existe una gran brecha de conocimiento y se continúa sin lograr confirmar la sospecha diagnóstica en una porción significativa de los casos.⁴

1.3 EPIDEMIOLOGÍA Y ESTADÍSTICA

Estudios epidemiológicos recientes sugieren que la Encefalitis Autoinmune (EA) es posiblemente igual de frecuente que la encefalitis infecciosa, con una incidencia estimada de 1.5/1,000,000 personas al año⁶ y prevalencia de hasta 13.7/100,000 habitantes.⁴

Así mismo se ha reportado que la EA por anticuerpos anti NMDA supera en frecuencia a cualquier causa viral individual de encefalitis en personas jóvenes.⁷ Aproximadamente el 40% de los casos ocurre en menores de 18 años, con una incidencia reportada de 0.07 a 0.85 por cada 100,000 niños.⁵ De los cuales el 80% de los casos corresponde a casos reportados en mujeres adolescentes.^{8,9} Mientras que la incidencia reportada para la EA por antiGAD es de 0.05 por cada 100,000 niños y de 0.26 por cada 1,000,000 de niños para la EA por anti GABA_A.⁷

En México no hay publicaciones respecto a la epidemiología en pacientes pediátricos con encefalitis autoinmune.¹⁰

1.4 FACTORES DE RIESGO

A pesar de que los factores de riesgo en la encefalitis autoinmune no han sido definidos, múltiples estudios han implicado la asociación de la EA con infecciones virales, incluyendo el Virus del Herpes Simple, virus del varicela-zoster⁵ y más recientemente el Coronavirus SARS-COV-2.¹¹

Otros posibles factores de riesgo incluyen antecedentes heredofamiliares de autoinmunidad, ya que hasta el 20% de los pacientes los presentan, sin embargo, los estudios no han reportado asociaciones con significancia estadística.⁹

1.5 FISIOPATOLOGÍA

Los anticuerpos que se han encontrado asociados a la EA pueden dividirse en dos grupos basados en la localización de sus antígenos respectivos dentro del sistema nervioso central como Intracelulares o de la superficie celular⁷ (Imagen 1). Cada grupo difiere en la patogenia molecular, cuadro clínico, método de detección de anticuerpos, respuesta al tratamiento, y pronóstico.¹²

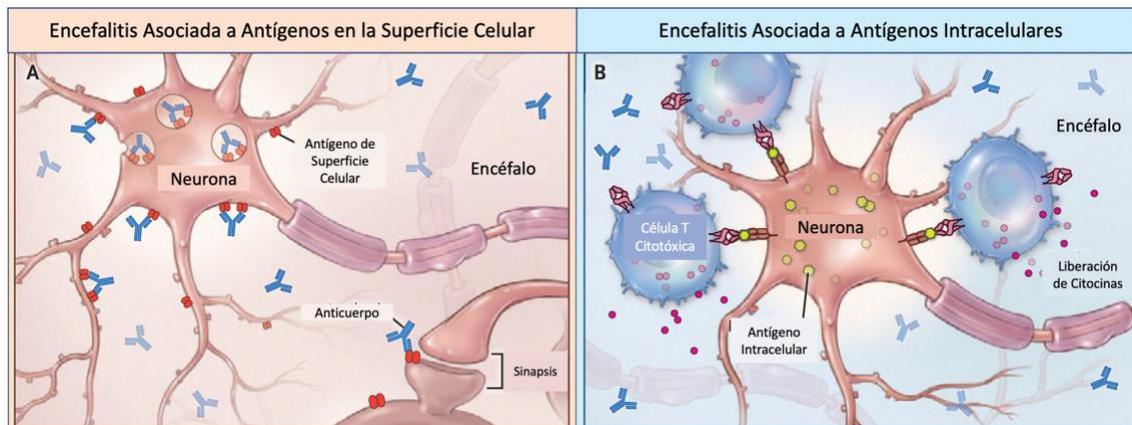


Imagen 1. Anticuerpos contra antígenos de superficie y antígenos intracelulares.

A. Anticuerpos con antígenos en la Superficie celular. **B.** Anticuerpos con antígenos Intracelulares.

Adaptado de Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med.* 2018 Mar 1;378(9):840-851.

En las EA asociadas a anticuerpos contra antígenos intracelulares, tales como la EA por anticuerpos anti-Hu, anti-Ri, y anti-YO; las cuales son poco frecuentes en pediatría, los anticuerpos son selectivos a proteínas localizadas en el citoplasma o núcleo celular.¹² Se ha reportado, sin embargo, que estos anticuerpos no tienen un rol directo en la patogenia de las manifestaciones neurológicas, ya que la terapia de remoción no es efectiva.¹² Demostrándose en necropsias de estos pacientes extensiva pérdida neuronal e infiltrados inflamatorios linfocíticos, principalmente de Células T CD8+ con actividad citotóxica contra neuronas.⁷

Las EA asociadas a anticuerpos contra antígenos de superficie celular, las cuales como ya se mencionó, son las más frecuentes en pediatría e incluyen a las EA por anticuerpos anti NMDA, anti GABA_A, anti-GlyR, anti-mGluR5, anti-AMPA y anti-LGI1.¹²

Los receptores NMDA, son receptores de glutamato, el cual es el neurotransmisor excitatorio más abundante del sistema nervioso; y se encuentran principalmente en el hipotálamo, glándula hipófisis y sistema límbico.¹⁰ Estos receptores están compuestos de cuatro subunidades (GluN1, GluN2A, GluN2B y GluN3) y se presentan como complejos de dos subunidades GluN1 asociadas a dos subunidades GluN2A o GluN2B.¹²

Los anticuerpos expresados son de tipo inmunoglobulina G (IgG),

predominantemente los anticuerpos anti-NMDA IgG1. Los cuales actúan sobre las subunidades GluN1 y GluN2 del receptor, ocasionando una disminución en la plasticidad sináptica, disminuyendo la actividad del receptor NMDA; lo cual afecta significativamente procesos cognitivos, principalmente de aprendizaje y memoria,¹ y origina trastornos del comportamiento.⁹

Los estudios de necropsia en estos pacientes han demostrado inflamación por infiltrados con depósitos de IgG y células plasmáticas, así como proliferación de microglía, sin evidencia de pérdida neuronal mediada por células T.⁷

Los anticuerpos anti-GABA_A, como lo indica su nombre, se unen al receptor GABA_A el cual es un canal iónico dependiente de ligando que media la mayoría de la transmisión inhibitoria rápida en el encéfalo. Los anticuerpos anti-mGluR5 se unen al receptor mGluR5, el cual regula la transmisión sináptica rápida en el hipocampo asociado a la regulación con los receptores NMDA. Finalmente, los anticuerpos anti-GlyR se unen al receptor GlyR, el cual es un receptor posináptico de canales de cloro expresado en el tallo cerebral y en la médula espinal, y se encuentra involucrado en la transmisión sináptica inhibitoria y la regulación de la excitabilidad de las motoneuronas.¹²

1.6 CUADRO CLÍNICO DE LA ENCEFALITIS AUTOINMUNE POR ANTICUERPOS ESPECÍFICOS

Se ha reportado que hasta el 56% de los pacientes pediátricos con EA presentan un pródromo con fiebre, cefalea y/o diarrea,^{13,14} así como síntomas de infección de vías respiratorias superiores.⁵ Es importante especificar, que a diferencia de las encefalitis virales (las cuales se desarrollan de forma aguda en horas a días)¹⁵, las EA suelen desarrollarse de forma subaguda en días a semanas,¹⁶ presentando el pico máximo de la sintomatología semanas posterior al inicio de los síntomas.¹⁷

ANTÍGENOS DE SUPERFICIE CELULAR

Encefalitis por anticuerpos contra receptores N-metil-D-aspartato (NMDA)

Posterior al cuadro prodrómico ya mencionado, la mayoría de los pacientes desarrollan síntomas psiquiátricos, incluyendo ansiedad, cambios de personalidad, trastornos del sueño, alucinaciones, ideas paranoides y agitación.^{13,9} Frecuentemente presentan, además, una disminución progresiva del lenguaje verbal, que puede llegar al mutismo.¹³ Estas manifestaciones pueden presentarse aisladas durante días o semanas.¹³ Pudiendo posteriormente asociarse a trastornos

del movimiento, como discinesias, coreoatetosis, distonía o rigidez.^{13,9} Los pacientes presentan también manifestaciones cognitivas desde fases precoces^{13,9} La mayoría de los pacientes presentan además alteraciones autonómicas que pueden incluir hipertermia, taquicardia o bradicardia, sialorrea, fluctuaciones de la presión arterial, entre otros.¹³ Las crisis epilépticas pueden ser focales o generalizadas y pueden presentarse en cualquier momento de las fases iniciales de la enfermedad.¹³ En preescolares o menores, los síntomas iniciales pueden presentarse con insomnio, irritabilidad, alteraciones del movimiento o crisis epilépticas, mientras que las alteraciones psiquiátricas son menos frecuentes o difícil de reconocer, sin embargo, la mayoría de los pacientes, independientemente de su edad, suelen evolucionar hacia las mismas manifestaciones clínicas.⁹

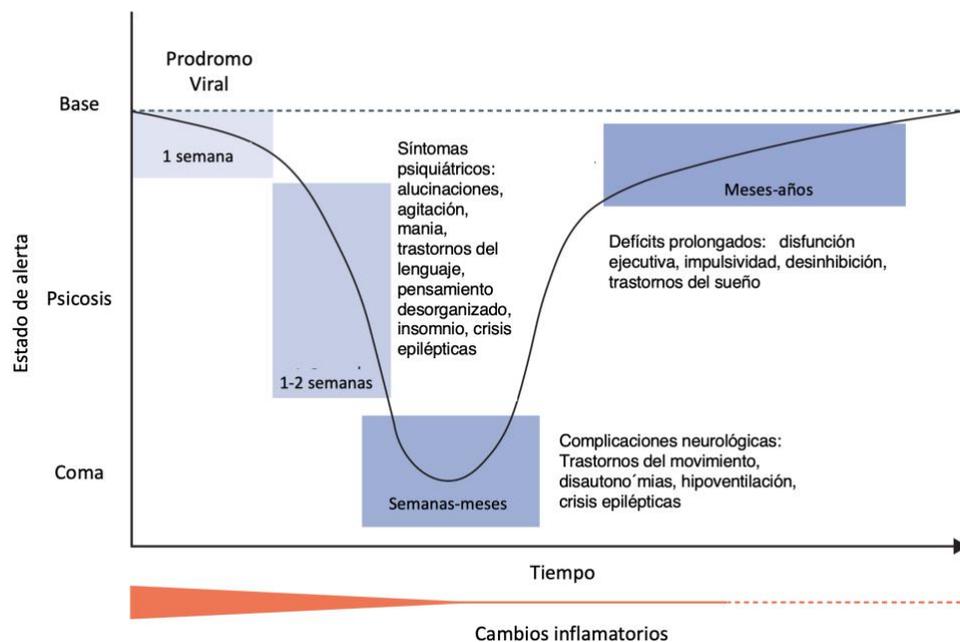


Imagen 2. Evolución Clínica de la Encefalitis Autoinmune por Anticuerpos antiNMDA.

Adaptado de Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, Radosevic M, Mannara F, Leypoldt F, Geis C, Lancaster E, Titulaer MJ, Rosenfeld MR, Graus F. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol.* 2019 Nov;18(11):1045-1057.

Encefalitis por anticuerpos contra receptores Acido Gamma Aminobutírico A (GABA_A)

Esta EA es multifocal y puede presentarse similar a la EA por anticuerpos anti-NMDA.²⁰ Las principales manifestaciones clínicas son crisis epilépticas focales y generalizadas, incluyendo estados epilépticos que pueden ser refractarios; otros

síntomas reportados son alteración cognitiva, disminución del estado de alerta, cambios del comportamiento tales como ansiedad, depresión y cambios de personalidad y en algunas ocasiones puede presentarse con manifestaciones psiquiátricas como alucinaciones y catatonía, así como con trastornos del movimiento y disautonomías.²¹

Encefalitis por anticuerpos contra la proteína 1 inactivada del glioma rica en leucina (LGI1)

Estos anticuerpos son poco comunes en pediatría, presentándose hasta en el 2.7% de los pacientes pediátricos con EA. Las principales manifestaciones clínicas descritas son deterioro cognitivo subagudo, crisis epilépticas, trastornos del movimiento y manifestaciones psiquiátricas. No se han reportado crisis distónicas Facio-braquiales, hiponatremia ni asociación a neoplasias.⁵

Encefalitis por anticuerpos contra receptores de Glicina Alfa 1 (GlyR)

Se han reportado los anticuerpos anti-GlyR en pocos casos pediátricos. Esta EA principalmente se presenta con el síndrome de persona rígida o como una encefalomiелitis con rigidez y mioclonías progresiva, con espasmos musculares y trastornos de los movimientos oculares y tampoco suele asociarse a neoplasias.⁵

Encefalitis por anticuerpos contra receptores Acido Gamma Aminobutírico B (GABA_B)

Los casos reportados en pediatría son extremadamente raros, ya que generalmente ocurren en adultos con una edad media de 62 años. Las manifestaciones clínicas principales son crisis epilépticas, alteraciones de la memoria, confusión y alteración del estado de alerta. Hasta el 50% de los pacientes adultos presentan asociación a tumores, sin embargo, esta asociación no está reportada en pediatría.⁵

ANTÍGENOS INTRACELULARES

Encefalitis por anticuerpos contra glutamato descarboxilasa (GAD)

En la EA por anticuerpos anti-GAD en pediatría, los pacientes presentan crisis epilépticas, alteración de la memoria, confusión, síntomas psiquiátricos y ataxia;⁵ también se ha reportado casos con síndrome de persona rígida y encefalitis límbica.²⁰ Sin embargo, estos anticuerpos también han sido reportados en otras alteraciones no neurológicas como la Diabetes Mellitus tipo 1, así como hasta en el 1% de la población sana, por lo cual el uso complementario de paraclínicos apoyará su diagnóstico.⁵

Encefalitis por anticuerpos Anti-Hu

La EA con anticuerpos anti-Hu o anticuerpos antinucleares neuronales tipo 1 se ha reportado con mayor frecuencia en adultos con encefalitis límbica paraneoplásica, sin embargo, también se han reportado pocos casos pediátricos. Esta EA se caracteriza por pérdida progresiva de la memoria, confusión y crisis epilépticas. Reportándose una asociación de hasta en el 25% de pacientes, principalmente neuroblastoma. Además, se ha reportado se presenta con mala respuesta a la inmunoterapia, con crisis epilépticas refractarias y mal pronóstico en general.⁵

Encefalitis por anticuerpos Anti-Mu

Asociada con mayor frecuencia como una Encefalitis límbica paraneoplásica en adultos con tumor testicular, únicamente se han descrito pocos casos en niños; presentando con mayor frecuencia crisis epilépticas, cambios del comportamiento, trastorno del lenguaje y distonía.⁵

1.7 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EA en pediatría puede ser complicado debido a la gran variedad de manifestaciones que presentan los pacientes.⁷ Por lo que la EA deberá sospecharse siempre que haya un cuadro clínico de encefalopatía aguda o subaguda asociado a síntomas neurológicos y psiquiátricos¹⁶

Un grupo de expertos propuso criterios para el diagnóstico de Encefalitis autoinmune anti-NMDA Probable, los cuales se han encontrado son aplicables en pediatría con una Sensibilidad el 90% y Especificidad de hasta 96%¹⁶ (Ver Tabla 1). En caso de no cumplir con todos los criterios para EA definitiva, se podrá clasificar a la enfermedad como probable (en caso de contar con evidencia de neuroinflamación) o posible (al únicamente contar con manifestaciones clínicas)¹⁶ (Ver tabla 2).

En pacientes con sospecha de EA, el diagnóstico confirmatorio se realizará con la presencia de anticuerpos en líquido cefalorraquídeo y podrá complementarse con laboratorios séricos, neuroimagen y electroencefalograma (en caso de presentar encefalopatía profunda, movimientos anormales o paroxismos sugestivos de actividad epiléptica)⁷.

Probable (Debe cumplir los 3 criterios)	Definitiva
<ul style="list-style-type: none"> • Perfil subagudo menor a 3 meses de evolución con 4 de 6 de los siguientes síntomas: <ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones cognitivas o de la conducta (psiquiátricas) • Alteraciones del habla (mutismo, reducción del lenguaje) • Crisis epilépticas • Movimientos anormales, disquinesias, rigidez o posturas anormales • Disminución del nivel de conciencia • Disfunción autonómica o hipoventilación central • Al menos uno de los siguientes exámenes <ul style="list-style-type: none"> • EEG anormal: lentitud o desorganización, actividad epileptiforme, extreme delta brush • LCR con pleocitosis o bandas oligoclonales • Exclusión de otras causas 	<ul style="list-style-type: none"> • Uno o más de los criterios en 1 • Presencia de Anticuerpos IgG anti R gluN1 de NMDA 1.

Tabla 1. Criterios Diagnósticos de Encefalitis Autoinmune contra anticuerpos antiNMDA.

Adaptado de Collao-Parra JP, Romero-Urra C, Delgado-Derío C. Encefalitis autoinmunes: criterios diagnósticos y pautas terapéuticas [Autoimmune encephalitis. A review]. Rev Med Chil. 2018 Mar;146(3):351-361. Spanish.

Características	Criterios Específicos	Posible EA	Probable EA (Ac negativos)	Definitiva (Ac positivos)
Evidencia de inicio agudo o subagudo	Inicio de síntomas menor a 3 meses	Si	Si	Si
Evidencia Clínica de Disfunción Neurológica	Cuadro Clínico	≥ 2	≥ 2	≥ 2
	Alteración del estado de alerta			
	Déficit Neurológicos Focales			
	Alteraciones cognitivas			
	Regresión del desarrollo aguda			
	Alteración del movimiento (excepto Tics)			
	Síntomas psiquiátricos			
	Crisis epilépticas o EEG con enlentecimiento			
Evidencia Paraclínica de Neuroinflamación	Criterios Incluidos	No realizados	≥ 1	≥ 1
	LCR (leucocitosis >5 células/mm ³ y/o bandas oligoclonales)			
	Cambios en RM cerebral de encefalitis			
	Biopsia cerebral con infiltrados inflamatorios (no compatible con otros diagnósticos)			
Serología Encefalitis Autoinmune	Presencia en suero o LCR de anticuerpos asociados a EA	No realizados	Ausentes	Presentes
Exclusión de otras etiologías	Incluyendo otras causas de Encefalopatía	Si	Si	Si

Tabla 2. Criterios de Clasificación Propuestos para el Diagnósticos de Encefalitis Autoinmune Posible, Probable con Anticuerpos Negativos y Anticuerpos positivos.

Adaptado de Cellucci T, Van Mater H, Graus F, Muscal E, Gallentine W, Klein-Gitelman MS, Benseler SM, Frankovich J, Gorman MP, Van Haren K, Dalmau J, Dale RC. Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020 Jan 17;7(2):e663

Líquido Cefalorraquídeo (LCR)

Específicamente dentro de las EA, en el LCR podemos encontrar pleocitosis (generalmente con predominio linfocitario) y proteinorraquia, sin embargo, la citología normal del LCR no excluye el diagnóstico de EA, por lo que para el diagnóstico definitivo, se recomienda la búsqueda de anticuerpos tanto en el suero como en LCR, siendo más sensible, en la mayoría de los casos, las pruebas en LCR, excepto con anticuerpos anti-LGI-1 en los cuales las pruebas séricas son más sensibles.^{7, 16}

Los marcadores en LCR de neuroinflamación incluyen la pleocitosis (Leucocitos mayores a $5 \mu\text{L}$ [mayor a $0.005 \times 10^9/\text{L}$]), así como el aumento en proteínas ($>0.055 \text{ g/dL}$ [$>0.55 \text{ g/L}$]), aumento en nivel de neopterin, elevación del índice de inmunoglobulina G o la presencia de bandas oligoclonales.¹

Así mismo, Deben realizarse los estudios apropiados para descartar causas infecciosas de Encefalopatía, con la tinción de Gram, cultivos y paneles diagnósticos para patógenos específicos.¹

Pruebas Séricas

Deben incluir biometría hemática con cuenta diferencial, pruebas de función renal y hepática con amonio, glucosa, proteína C reactiva o Velocidad de sedimentación Eritrocitaria (VSG), electrolitos, gasometría y pruebas toxicológicas para excluir causas tóxicas, metabólicas e infecciosas de Encefalopatía.²²

Neuroimagen

A pesar de que la neuroimagen suele ser normal en más del 50% de los casos,^{7,1,} se recomienda realizar una Resonancia Magnética (RM) Cerebral con y sin contraste como parte de la evaluación inicial para investigar otros posibles diagnósticos diferenciales,¹ tales como vasculitis, enfermedades desmielinizantes, eventos vasculares o neoplasias.⁷

Las alteraciones en la RM cerebral en la EA suelen ser sutiles y discordantes respecto a las manifestaciones clínicas, pudiendo encontrarse alteraciones en T2 con Recuperación de la Inversión Atenuada de Fluido (FLAIR) en múltiples regiones como corteza y áreas subcorticales, incluyendo lóbulos temporal, frontal y parietal, hipocampo, amígdala, cerebelo, tálamo y ganglios basales. También puede observarse aumento en la captación de contraste y alteraciones en las secuencias de difusión.¹

En las encefalitis límbicas, tal como la EA por anticuerpos anti-Hu, podemos encontrar hiperintensidades en T2 en lóbulos temporales, así como

hiperintensidades en lóbulos temporales, hipotálamo y mesencéfalo en el caso de las EA por anticuerpos anti-Mu⁷.

Electroencefalograma (EEG)

El electroencefalograma es anormal en más del 90% los pacientes,¹ sin embargo, estos hallazgos suelen ser no específicos. En pediatría, las alteraciones suelen ser generalizadas en lugar de focales como en los adultos,⁷ demostrando enlentecimiento difuso asimétrico, descargas generalizadas¹ o patrón en cepillo-delta (delta-brush) el cual corresponde a actividad delta rítmica con sobreposición de frecuencias beta rápidas en pacientes con EA anti-NMDA.⁷

Además, en pacientes con crisis de inicio reciente o con alteración del estado de alerta sin crisis epilépticas clínicas, el EEG puede demostrar estado epiléptico no convulsivo y en otras ocasiones puede ayudar a diferenciar de eventos paroxísicos epilépticos de no epilépticos.²²

Imagen	Resonancia Magnética cerebral con Gadolinio (que incluya T1, T2, FLAIR, secuencias difusión)
Sérico	Biometría hemática con cuenta diferencial, Proteína C, Velocidad de Sedimentación Globular, Lactato, Química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, Perfil Tiroideo, Perfil Autoinmune
Urinario	Considerar perfil toxicológico
Punción lumbar	Presión de apertura, Citoquímico, Pruebas Infecciosas, procurar 5-10mL para otras muestras
Electroencefalograma	
Otros	Anticuerpos séricos y en Líquido Ceforraquídeo asociados a Encefalitis Autoinmune

Tabla 3. Evaluación inicial recomendada en pacientes con sospecha de Encefalitis Autoinmune.

Adaptado de Cellucci T, Van Mater H, Graus F, Muscal E, Gallentine W, Klein-Gitelman MS, Benseler SM, Frankovich J, Gorman MP, Van Haren K, Dalmau J, Dale RC. Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020 Jan 17;7(2):e663

Evaluación de tumores

A pesar de que los tumores son raros en los pacientes pediátricos con EA, si existe dicha asociación. En la EA por anticuerpos anti-NMDA se ha reportado la asociación de teratoma ovárico en hasta en el 36% de mujeres adolescentes, siendo menor la frecuencia de tumores en pacientes hombres o menores a 12 años¹⁶. En cuanto a la EA por anticuerpos intracelulares, hay menor asociación tumoral que en adultos, sin embargo, se ha reportado la presencia de neuroblastoma hasta en el 25% de pacientes con EA anti-Hu y únicamente se ha reportado un caso asociado a tumores en EA anti-Ma, el cual presentó un seminoma mediastinal⁷.

Por lo anterior, deberá realizarse una vigilancia de tumores en todos los pacientes. Siendo la recomendación actual con Ultrasonido pélvico en mujeres o testicular en hombres, y en otras ocasiones con Resonancia Magnética de tórax, abdomen y pelvis, sugiriéndose vigilancia bianual por lo menos dos años posterior al diagnóstico.⁷

1.8 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Debe considerarse una gama amplia de diagnósticos diferenciales que reflejen el espectro tan variable de las manifestaciones presentadas¹⁸ y debe de estar en relación a otras encefalopatías agudas o subagudas asociadas a síntomas neuropsiquiátricos y crisis epilépticas y/o movimientos anormales.¹⁷ Dentro de las cuales destacan las encefalitis infecciosas, sobretodo las producidas por los Virus Herpes, las cuales suelen tener una presentación más aguda, con mayor asociación a fiebre, mayor pleocitosis en LCR¹⁷ y cambios más extensos en la neuroimagen.¹⁸

También es importante descartar alteraciones metabólicas las cuales suelen presentarse con Delirium como la manifestación principal,¹⁸ así como causas asociadas a drogas o fármacos, principalmente en caso de psicosis confusionales o asociadas a síndrome neuroléptico maligno.¹⁷

Por último, deben descartarse otras enfermedades autoinmunes, como las enfermedades desmielinizantes, principalmente la Encefalomiелitis Diseminada Aguda (ADEM), la cual puede presentarse con alteración del estado de alerta, alteración cognitiva, datos de focalización neurológica y crisis epilépticas, los cuales suelen presentarse posterior a un proceso infeccioso.²²

Inflamación o Desmielinizantes del SNC	Vasculitis del Sistema Nervioso, Encefalomiелitis Aguda Diseminada, Encefalopatía necrotizante Aguda, Trastornos espectro MOG, Esclerosis Múltiple
Inflamación Sistémica	Síndrome antifosfolípido y enfermedad celiaca, enfermedad de Behcet, Sarcoidosis, Lupus Eritematoso Sistémico, Síndrome Sjogren
Metabólico	Leucodistrofias, Encefalomiелitis mitocondrial, mucopolisacaridosis, acidurias orgánicas, enfermedad de Wilson
Infección Sistema Nervioso	Meningoencefalitis Bacteriana o viral, Encefalopatía postinfecciosa, Infección parasitaria o por hongos.
Trastornos psiquiátricos	Trastorno bipolar, trastorno conversivo, Trastorno depresivo mayor, psicosis, esquizofrenia
Neoplasias	Tumores primarios del Sistema Nervioso o Metástasis
Epilepsia	Estado epiléptico no convulsivo, Estado epiléptico, Encefalopatía epiléptica
Intoxicaciones	Uso recreativo (alcohol, marihuana, cocaína, opioides, metanfetaminas)
Trastornos Vasculares	Síndrome de encefalopatía posterior reversible, Angiitis primaria o secundaria

Tabla 4. Diagnóstico diferencial de la Encefalitis Autoinmune.

Adaptado de Jafarpour S, Santoro JD. Autoimmune Encephalitis. *Pediatr Rev.* 2022 Apr 1;43(4):198-211 y Hutchinson ML, Yeshokumar AK, Armangue T. Antibody-Mediated Encephalitis in Children: Focus on Diagnostic Clues and Acute Symptom Management. *Semin Pediatr Neurol.* 2021 Apr;37:100873.

1.9 TRATAMIENTO

La terapéutica deben individualizarse y considerar aspectos como la edad del paciente, datos de inestabilidad hemodinámica y la presencia de tumores¹³.

El tratamiento principal es la inmunoterapia, aún cuando los anticuerpos se encuentran pendientes por reportarse o aunque estén reportados como negativos y exista la sospecha diagnóstica de una Encefalitis autoinmune probable.²²

En una revisión sistemática del tratamiento en pacientes con EA adultos y pediátricos se reportó que los pacientes que reciben inmunoterapia presentan mejor pronóstico a diferencia de los pacientes sin inmunoterapia, así como mejor pronóstico en pacientes que reciben la inmunoterapia de forma temprana.²⁰

En pacientes con EA, la terapia de primera línea incluye la metilprednisolona vía intravenosa (IVMP) asociada a Gammaglobulina intravenosa (IVIg) y/o a terapia de recambio plasmático (PE).^{20, 22} Pudiendo administrarse esteroides vía oral a dosis alta si hay dificultad para obtener un acceso venoso, en caso de que no haya inestabilidad hemodinámica.²⁴

La decisión entre IVIg o PE depende de la experiencia y disponibilidad en el centro hospitalario, recordando que la PE puede ser más difícil de administrar en pacientes poco cooperadores o con disautonomía,²² sin embargo, es la terapia recomendada en pacientes con enfermedad severa (administrado junto a metilprednisolona),²⁴ con lo cual se logra extraer anticuerpos de la circulación periférica,²⁵ pudiendo administrarse posteriormente la gammaglobulina^{20, 22, 24}

El tratamiento de segunda línea se recomienda en los pacientes sin adecuada respuesta aproximadamente a las 2 semanas de haberse administrado la terapia de primera línea y en la actualidad se inicia preferentemente con Rituximab,²⁴ el cual es un anticuerpo monoclonal que se une de forma específica a la CD20.²² Pudiendo administrarse Ciclofosfamida en el paciente sin adecuada respuesta al tratamiento con Rituximab.²⁴

La respuesta a la terapia de segunda línea con Rituximab o Ciclofosfamida debe evaluarse por lo menos 6 semanas posterior a su administración y en caso de no presentar adecuada respuesta, deberá considerarse escalar la terapéutica a Tocilizumab intravenoso.²⁴

En cuanto a la terapia de mantenimiento, deberá continuarse durante los 6 meses posteriores al inicio de la enfermedad,²⁴ pudiendo administrarse durante 1 a 2 años posteriores en caso de pacientes con enfermedad severa, en los cuales deberá valorarse posteriormente continuar con el la terapéutica.²²

El tratamiento con esteroides debe continuarse de 3-6 meses,²⁴ administrándose en conjunto a terapia ahorradora de esteroides con agentes como Micofenolato de mofetilo²² (el cual tiene un efecto de inicio lento, por lo cual la importancia de administrarlo con el tratamiento esteroideo),²⁴ Azatioprina o Metotrexate e inclusive considerar la opción de administraciones mensuales de IVIg.²² Sin tener en consideración que la inmunoterapia eleva el riesgo de infecciones sistémicas y podría afectar la fertilidad del paciente y la administración prolongada de esteroides puede provocar efectos adversos en la masa muscular, densidad ósea, incremento de apetito, entre otros.²⁶

Cabe destacar que particularmente en el caso de la EA por anticuerpos antiGAD, suele haber menor respuesta a la inmunoterapia, reportándose que en hasta el 20% de pacientes habrá una mínima o nula respuesta a la misma, conllevando a un peor pronóstico que puede llegar inclusive a la muerte.³²

Por último, a pesar de que la inmunoterapia es el pilar del tratamiento, es necesario valorar el uso de otras terapéuticas dependiendo de las manifestaciones clínicas de

nuestros pacientes, incluyendo crisis epilépticas, agitación, trastornos de movimiento o del sueño. Pudiendo administrarse fármacos anticrisis como Levetiracetam, Ácido Valproico, Oxcarbazepina o Lacosamida. En pacientes con Disautonomías pueden administrarse alfa agonistas o betabloqueadores. En pacientes con trastornos de movimiento pueden administrarse Benzodiacepinas,⁵ así como Antipsicóticos en caso de agitación.²⁰

Regímenes Terapéuticos		
Metilprednisolona IV	Primera Línea	20-30mg/kg/día (máx 1g/día) por 3-5 días
Prednisona oral	Primera Línea	2mg/kg/día (máx 60mg/día) por 1 semana y descenso gradual
Exsanguíneo –Transfusión	Primera Línea	5-7 recambios plasmáticos en 7-10 días
Inmunoglobulina IV	Primera Línea	2g/kg en 2-5 días
Rituximab IV	Segunda Línea	375mg/m ² (máximo 1g) semanal durante 4 semanas
Ciclofosfamida IV	Segunda Línea	500-1000mg/m ² (máx 1,500mg) en pulsos mensuales, durante 6 meses
Mofetil de Micofenolato Oral	Mantenimiento	600mg/m ² /dosis (máx 1g) cada 12 horas
Tocilizumab IV	Tercera Línea	12mg/kg/dosis (<30kg), 8mg/kg/do (>30kg; máx 800mg) mensuales durante 6 meses

Tabla 5. Tratamiento de la Encefalitis Autoinmune

Adaptado de Nosadini M, Thomas T, Eyre M, Anlar B, Armangue T, Benseler SM, Cellucci T, Deiva K, Gallentine W, Gombolay G, Gorman MP, Hacoheh Y, Jiang Y, Lim BC, Muscal E, Ndondo A, Neuteboom R, Rostásy K, Sakuma H, Sharma S, Tenenbaum SN, Van Mater HA, Wells E, Wickstrom R, Yeshokumar AK, Irani SR, Dalmau J, Lim M, Dale RC. International Consensus Recommendations for the Treatment of Pediatric NMDAR Antibody Encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021 Jul 22;8(5):e1052.

1.10 PRONÓSTICO

Las recaídas son poco frecuentes en los pacientes con Encefalitis Autoinmune en pediatría, presentándose hasta en el 12% de los pacientes con EA anti-NMDA dentro de los primeros dos años de los síntomas, y por lo general suelen ser menos severas.²⁰

En cuanto a la recuperación, el tratamiento en las primeras cuatro semanas de inicio de los síntomas se ha asociado a mejor pronóstico.¹⁸ Sin embargo, la mayoría de los pacientes tienen un periodo de recuperación prolongado, de hasta varios meses¹ y está reportado que la recuperación suele producirse en orden inverso a la presentación de los síntomas,^{1, 13} aunque esto puede ser difícil de delimitar.¹

Para finalizar, a pesar del tratamiento oportuno, se ha demostrado que menos del 50% de los pacientes tienen recuperación completa.^{27,28} Hasta el 13% presenta persistencia de Epilepsia²⁹ y un porcentaje mayor persiste con déficits cognitivos (principalmente con dificultad para mantener la atención en periodos prolongados y disminución en la velocidad del procesamiento, alteración de la memoria o dificultad para concentrarse)¹.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La encefalitis autoinmune en los pacientes pediátricos es una entidad relativamente frecuente pero de difícil diagnóstico por su pobre reconocimiento, dado que los síntomas neurológicos suelen ser más prominentes que los síntomas psiquiátricos y la severidad de la enfermedad puede variar de cambios en el comportamiento leve a una encefalopatía profunda o estado epiléptico que pueden llegar hasta la muerte. Se han descrito múltiples anticuerpos asociados, sin embargo, la serología de anticuerpos no se encuentra disponible en todos los medios y en nuestro país no hay estudios que reporten esta patología y su asociación con la presencia o ausencia de anticuerpos en pacientes pediátricos. Utilizaremos en los casos de pacientes con probable EA en los cuales no se encuentren anticuerpos antiNMDA, el término de EA con anticuerpos negativos.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cómo es la comparación del perfil clínico y epidemiológico de la encefalitis autoinmune entre pacientes con anticuerpos anti NMDA y anticuerpos negativos en el Instituto Nacional de Pediatría en los últimos 10 años?

4. JUSTIFICACIÓN

La EA representa una proporción significativa de todos los casos de encefalitis. La incidencia a nivel mundial reportada ha aumentado de 0.4 casos por cada 100,000 años persona desde 1995, hasta 1.2 casos por cada 100,000 años persona en 2005, debiendo este aumento de incidencia posiblemente al aumento de las pruebas diagnósticas.

La incidencia y prevalencia de la EA en pediatría no se conoce con exactitud, pero literatura reciente sugiere una incidencia de hasta 1.54 casos por cada 100,000 años persona.

En México no se cuenta en la actualidad con estudios disponibles que reporten la EA en la población pediátrica. Siendo de suma importancia el conocimiento de la patología y la identificación de las características clínicas y epidemiológicas que hacen diferentes estas entidades. Lo anterior, permitiría identificar oportunamente la enfermedad, facilitando su diagnóstico y la administración oportuna del tratamiento con inmunoterapia, disminuyendo las comorbilidades y mejorando el pronóstico de esta patología.

5. OBJETIVOS.

a) Objetivo General

El objetivo general de la investigación es comparar las características epidemiológicas y clínicas de la encefalitis autoinmune positiva y negativa a anticuerpos anti NMDA, en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de Enero 2012 a Diciembre 2022

b) Objetivos Específicos

- a. Establecer la presencia o ausencia de anticuerpos asociados a Encefalitis autoinmune
- b. Identificar las características epidemiológicas, tales como la edad de presentación, sexo y enfermedades crónico-degenerativas previas y su asociación con anticuerpos anti NMDA positivos y anticuerpos negativos
- c. Determinar el tiempo de evolución al diagnóstico y las características clínicas que presentaron los pacientes, incluyendo cuadro prodrómico previo, manifestaciones psiquiátricas, cognitivas, crisis epilépticas, trastornos del movimiento y disautonomías, asociadas con anticuerpos anti NMDA positivos y anticuerpos negativos.
- d. Identificar las alteraciones en estudios paraclínicos que estén asociados significativamente con la Encefalitis Autoinmune anticuerpos anti NMDA positivos y anticuerpos negativos.

6. HIPÓTESIS

1. Las características epidemiológicas, tales como la edad, sexo del paciente y enfermedades crónico-degenerativas previas, se asocian de igual manera en pacientes con Encefalitis Autoinmune por anticuerpos antiNMDA que en los pacientes con anticuerpos negativos
2. El tiempo de evolución al diagnóstico es el mismo en pacientes con Encefalitis Autoinmune por anticuerpos antiNMDA que en los pacientes con anticuerpos negativos
3. Las manifestaciones clínicas, tales como cuadro prodrómico previo, manifestaciones psiquiátricas, cognitivas, crisis epilépticas, trastornos del movimiento y Disautonomías, se presentan de la misma forma en pacientes con Encefalitis Autoinmune por anticuerpos antiNMDA que en los pacientes con anticuerpos negativos
4. Las alteraciones paraclínicas, incluyendo pruebas séricas, en líquido cefalorraquídeo, resonancia magnética y electroencefalograma, se asocian de igual manera en pacientes con Encefalitis Autoinmune por anticuerpos antiNMDA que en los pacientes con anticuerpos negativos

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 Clasificación de la investigación.

Estudio observacional, retrospectivo, transversal y comparativo, en el cual se analizarán los expedientes de los pacientes con diagnóstico de Encefalitis Autoinmune corroborado por la presencia de anticuerpos anti NMDA por inmunofluorescencia y la presencia de otros anticuerpos no NMDA como antiGAD, antiAMPA, antiGABA, entre otros.

7.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

- Población objetivo: Pacientes pediátricos con sospecha de encefalitis autoinmune
- Población elegible: Pacientes valorados por el servicio de Neurología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero 2012 a diciembre 2022

- Criterios de inclusión: Los expedientes de pacientes que cumplan con los criterios diagnósticos de Graus et al. para definir Encefalitis Autoinmune posible, Encefalitis Anti-NMDAR Probable y Encefalitis Anti-NMDAR definitiva, así como Encefalitis Autoinmune Seronegativa, en pacientes de 1 año a 18 años, población femenina y masculina en el periodo de enero 2012 a diciembre 2022.
- Criterios de exclusión: Se excluirá del estudio a los pacientes con expedientes en los cuales no se determine el diagnóstico de encefalitis o cumplan con diagnóstico de encefalitis de otra etiología, así como pacientes con diagnóstico de Encefalomiелitis aguda diseminada.

8. TABLA DE VARIABLES

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Medición de la Variable
Edad	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual.	Intervalo	Años
Sexo	Estará acorde a los genitales externos del paciente.	Nominal	1= Femenino 2= Masculino
Previamente sano	Completo bienestar físico, mental y social previo al evento de encefalitis	Nominal	1= Si 2= No
Tiempo de evolución previo al diagnóstico	Tiempo del padecimiento actual desde el inicio de los síntomas hasta su primera valoración por el servicio de Neurología Pediátrica	Intervalo	Días

Pródromo	Signos y/o síntomas que preceden el cuadro de la encefalitis, tales como fiebre, rinorrea, cefalea, malestar general y odinofagia.	Nominal	1= Si 2= No
Fiebre	Aumento de la temperatura corporal de cualquier origen, mayor a 38°C	Nominal	1= Si 2= No
Rinorrea	Flujo o emisión abundante de líquido por la nariz, generalmente debido a un aumento de la secreción de mucosidad nasal	Nominal	1= Si 2= No
Cefalea	“Dolor de cabeza”.	Nominal	1= Si 2= No
Malestar general	Sensación generalizada de molestia, enfermedad o falta de bienestar	Nominal	1= Si 2= No
Asociación a Tumores	Presencia de una masa anormal de tejido canceroso que aparece cuando las células se multiplican más de lo debido o no se mueren cuando deberían	Nominal	1= Si 2= No
Síntomas psiquiátricos	Presencia o ausencia de síntomas psiquiátricos	Nominal	1= Si 2= No
Labilidad emocional	Variabilidad anormal de la afectividad, con cambios repetidos, rápidos y bruscos de su expresión, sin relación suficiente con los estímulos externos.	Nominal	1= Si 2= No
Afasia o Mutismo	Alteración del lenguaje adquirido previamente de manera normal. Ausencia de habla, voluntaria o impuesta, en una persona que tiene capacidad física para hablar	Nominal	1= Si 2= No
Agitación	Estado de ansiedad acompañado de hiperactividad motora y sin finalidad productiva	Nominal	1= Si 2= No
Trastornos del sueño	Problemas con la calidad, tiempo y/o la cantidad de sueño.	Nominal	1= Si 2= No
Agresividad	Conductas que tienen como propósito causar daño a otra persona.	Nominal	1= Si 2= No
Irritabilidad	Estado de ánimo con propensión a irritarse o enfadarse con facilidad.	Nominal	1= Si 2= No
Alucinaciones	Percepción sensorial imaginaria que tiene apariencia de realidad, pero que se produce sin estimulación externa del órgano sensorial implicado.	Nominal	1= Si 2= No

Catatonía	Síndrome caracterizado por una amplia variedad de trastornos motores, unas veces de inmovilidad (estupor catatónico) y otras de hiperactividad (excitación catatónica), en ambos casos extremas	Nominal	1= Si 2= No
Crisis epilépticas	Aparición transitoria de signos o síntomas provocados por una actividad neuronal anómala excesiva o simultánea en el cerebro	Nominal	1= Si 2= No
Crisis Epilépticas Focales	Crisis epilépticas que ocurren cuando la actividad eléctrica está en una zona limitada del cerebro.	Nominal	1= Si 2= No
Crisis Epilépticas Generalizadas	Crisis epilépticas que ocurren cuando la actividad eléctrica está presente en todo el encéfalo	Nominal	1= Si 2= No
Crisis Epilépticas Focales con evolución a bilateral	Crisis epilépticas que inician con actividad eléctrica a una zona limitada del cerebro y posteriormente se diseminan a todo el cerebro	Nominal	1= Si 2= No
Estado Epiléptico	Condición que resulta por la falla de los mecanismos responsables de la terminación las crisis convulsivas o que resulta por inicio de mecanismos que con llevan a crisis convulsivas anormalmente prolongadas.	Nominal	1= Si 2= No
Alteraciones cognitivas	Funcionamiento anormal de una o varias funciones mentales superiores, las cuales corresponden a la atención, orientación, concentración, memoria, funciones ejecutivas, las praxias, lenguaje, la cognición social y las habilidades viso-espaciales.	Nominal	1= Si 2= No
Fallas en la memoria	Alteración en la Capacidad de recordar.	Nominal	1= Si 2= No
Alteración del estado de alerta	Incapacidad de tener pleno conocimiento de sí mismo y de nuestro entorno, incluyendo la alteración en la reactividad a estímulos externos o el compromiso, completo o incompleto, de la vigilia.	Nominal	1= Si 2= No
Inatención	Falta de atención	Nominal	1= Si 2= No
Trastornos del movimiento	Alteraciones que se caracterizan por anomalías del tono, la postura, la iniciación o control	Nominal	1= Si 2= No

	movimientos voluntarios o movimientos involuntarios no deseados.		
Discinecias orofaciales	Movimientos anormales e involuntarios de la musculatura orofacial	Nominal	1= Si 2= No
Coreoatetosis	Movimientos incontrolados e involuntarios con componente de atetosis (posturas retorcidas, proximales y frecuentemente alternantes) y de corea (movimientos involuntarios, breves)	Nominal	1= Si 2= No
Distonía focal	Trastorno del movimiento que causa contracciones involuntarias de una sola parte del cuerpo	Nominal	1= Si 2= No
Distonía generalizada	Trastorno del movimiento que causa contracciones involuntarias de más de una parte del cuerpo	Nominal	1= Si 2= No
Disautonomía	Funcionamiento anormal del sistema nervioso autónomo. fluctuaciones de frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y tensión arterial, así como con hipotensión ortostática y constipación	Nominal	1= Si 2= No
Fluctuaciones en la frecuencia cardiaca	Aumento o disminución de la frecuencia cardiaca por alteración del sistema nervioso Autónomo	Nominal	1= Si 2= No
Fluctuaciones en la frecuencia respiratoria	Aumento o disminución de la frecuencia respiratoria por alteración del sistema nervioso Autónomo	Nominal	1= Si 2= No
Fluctuaciones en la tensión arterial	Hipertensión arterial o Hipotensión arterial por alteración del sistema nervioso Autónomo	Nominal	1= Si 2= No
Líquido Cefalorraquídeo	Líquido Cefalorraquídeo con parámetros dentro de rangos considerados normales por la literatura internacional para cada edad correspondiente	Nominal	1= Si 2= No
Pleocitosis	Aumento anormal del número de células en el líquido cefalorraquídeo, con más de cinco células por mililitro	Nominal	1= Si 2= No
Proteinorraquia	Aumento anormal de proteínas en el líquido cefalorraquídeo, con más de 40mg/dL	Nominal	1= Si 2= No

Predominio Linfocitos	Aumento en el número normal de células a expensas de Linfocitos	Nominal	1= Si 2= No 3= No aplica
Predominio Polimorfo-nucleares	Aumento en el número normal de células a expensas de Neutrófilos o Polimorfonucleares	Nominal	1= Si 2= No 3= No aplica
Bandas Oligoclonales	Presencia de Bandas Oligoclonales en Líquido Cefalorraquídeo	Nominal	1= Si 2= No 3= No se realizó
Alteración en EEG	Registro gráfico obtenido mediante electrodos extracraneales que registran la actividad eléctrica del cerebro y demuestran lentitud, actividad epileptiforme, o extreme delta brush.	Nominal	1= Si 2= No
Extreme Delta Brush	Actividad delta rítmica 1-3Hertz sobrepuesta con brotes de actividad beta rítmica	Nominal	1= Si 2= No
Actividad paroxística focal	Actividad epileptiforme con un solo foco epileptogénico	Nominal	1= Si 2= No
Actividad paroxística multifocal	Actividad epileptiforme con más de un foco epileptogénico	Nominal	1= Si 2= No
Actividad paroxística generalizada	Actividad epileptiforme generalizada	Nominal	1= Si 2= No
Lentificación de ritmo de base	Presencia de menor frecuencia en la actividad de base esperada para la edad del paciente	Nominal	1= Si 2= No
Alteración en MRI	Imagen obtenida por resonancia magnética nuclear, la cual demuestra hiperintensidades en secuencias de atenuación de fluidos (FLAIR), afectando regiones corticales (cerebrales y/o cerebelosas) o subcorticales, las cuales pueden captar contraste o presentar alteración en la difusión.	Nominal	1= Si 2= No

9. CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Para estimar el tamaño de la muestra nos basamos en la cuarta hipótesis y los resultados del estudio por Gadian y colaboradores, donde se reporta que de los pacientes con encefalitis autoinmune con anticuerpos NMDA positivos, 93% tuvieron alteraciones por Resonancia Magnética cerebral anormales, mientras que los pacientes con encefalitis autoinmune, únicamente presentaron alteraciones la resonancia en un 55% de los casos. Comparamos estas proporciones con un nivel

de confianza del 95% y una potencia de 80% con lo que resultó un tamaño muestral mínimo total de 36 pacientes.

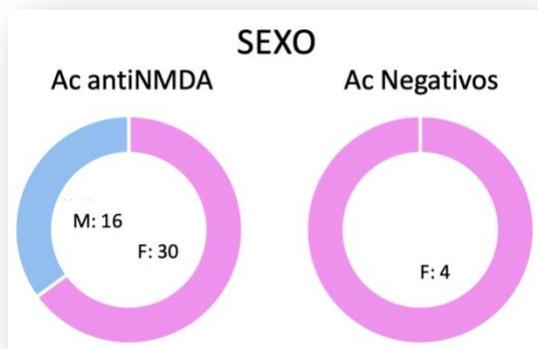
Se incluirán todos los pacientes de la población elegible que cumplan los criterios de selección, por lo tanto, no utilizaremos un muestreo.

10. ANÁLISIS

En una primera fase elaboramos una base de datos en el programa Excel, con base en las variables ya descritas, la cual posteriormente transportamos al programa estadístico SPSS VERSION 21 a través del cual realizamos el análisis de la información. El análisis descriptivo se realizó utilizando medias y medianas, con las respectivas medidas de dispersión, de acuerdo con la distribución, para las variables cuantitativas, para las variables cualitativas utilizaremos tasas, razones y proporciones. Para establecer si hay diferencias estadísticamente significativas en nuestras variables nominales utilizamos la chi cuadrada y para las variables continuas utilizamos la T de student o una U de Mann Whitney según su distribución.

11. RESULTADOS

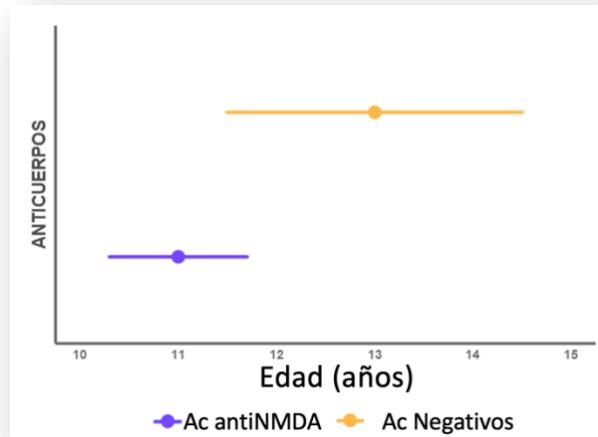
Se incluyeron 50 pacientes, 92% (n=46), se encontraron anticuerpos anti NMDA positivos, mientras que el 8% (n=4) no se identificó otro anticuerpo, a pesar de que el cuadro clínico era compatible, y diagnóstico de probable Encefalitis Autoinmune.



Gráfica 1. Sexo de pacientes con Ac antiNMDA presentes y Ac negativos.

En cuanto al perfil epidemiológico, de los pacientes con anticuerpos antiNMDA positivos, se encontraron 30 mujeres y 16 hombres, a diferencia del grupo de pacientes con anticuerpos negativos, en cual el 100% de la muestra corresponden a mujeres (n=4).

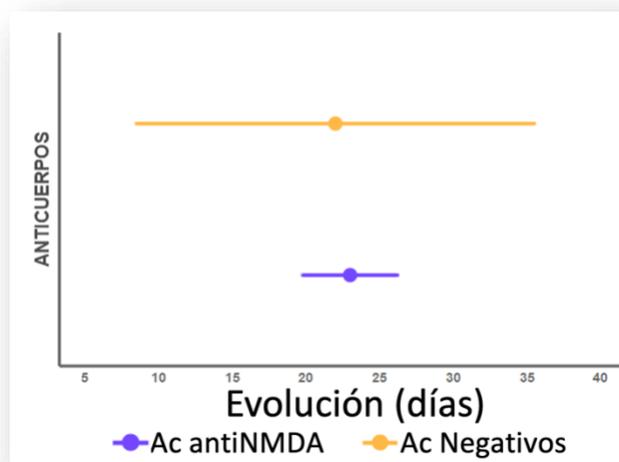
En la distribución de edades de los pacientes con anticuerpos antiNMDA positivos predomina el grupo de adolescentes (13-17 años 11 meses), 45.6% (n=21), a comparación del grupo con anticuerpos negativos, dos pacientes escolares y dos adolescentes. No hubo diferencias estadística significancia estadística para ambos grupos (p= 0.3154), ver Gráfica 2.



Gráfica 2. Distribución de edad de pacientes con Ac antiNMDA presentes y Ac negativos.

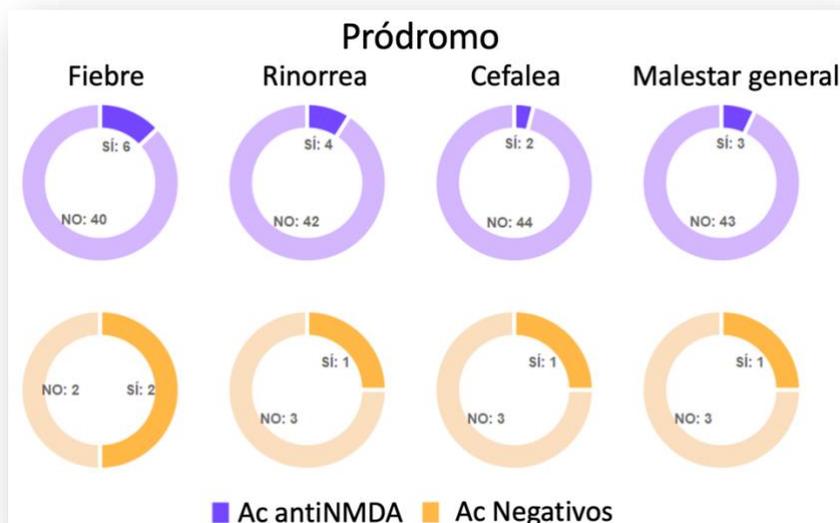
En el grupo de pacientes con anticuerpos antiNMDA positivos 4 pacientes se encontraron con antecedentes patológicos: dos pacientes presentaron abuso de sustancias, un paciente diagnóstico de discapacidad intelectual y un paciente con diagnóstico de epilepsia focal no estructural. En cambio, las 2 pacientes del grupo de anticuerpos negativos y antecedentes patológicos contaban con el diagnóstico de discapacidad intelectual. Sin encontrarse diferencias con significancia estadística ($p=0.08903$).

La mediana del tiempo de evolución a su primera valoración para el grupo con anticuerpos antiNMDA positivos fue de 14.5 días (rango de 3 a 90 días), en tanto que en los pacientes con anticuerpos negativos la mediana fue de 12.5 días (rango de 2 a 60 días), sin presentar diferencias con significancia estadística ($p=0.5531$).



Gráfica 3. Tiempo de evolución en días de pacientes con Ac antiNMDA presentes y Ac negativos.

La presencia de fase prodrómica parece estar relacionada con el tipo de encefalitis, siendo más frecuente con anticuerpos negativos (3/4 pacientes), en comparación con anticuerpos antiNMDA positivos (10/46 pacientes), encontrando diferencia con significancia estadística ($p=0.04905$), ver gráfica 4.



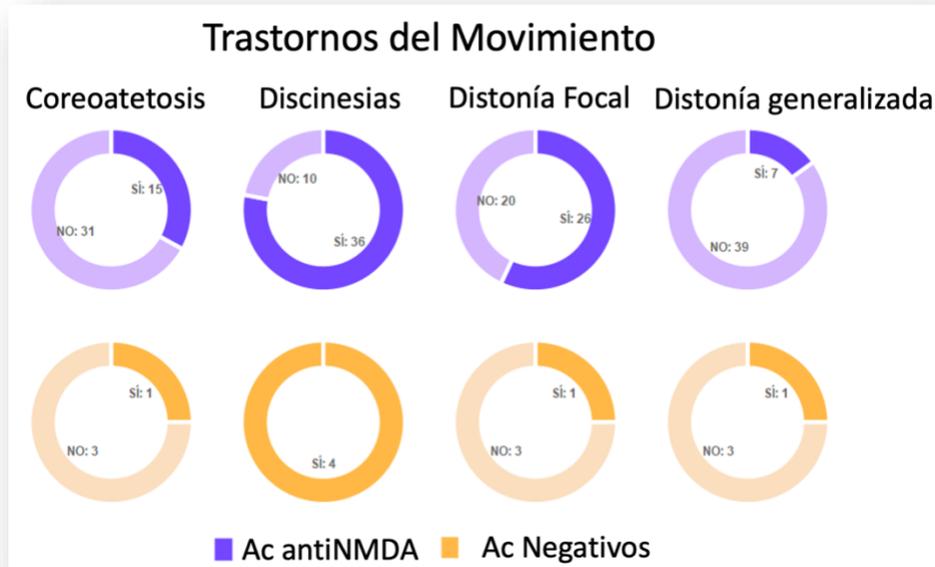
Gráfica 4. Presencia de Pródromo en pacientes con Ac antiNMDA presentes y Ac negativos.

En relación al cuadro clínico, en ambos grupos 100% de los pacientes presentaron alteraciones cognitivas, del estado de alerta y trastornos psiquiátricos, ver tabla 6.

	Ac NMDA positivos (n=46)	Ac Negativos (n=4)
Afasia o mutismo	39	2
Agitación	42	4
Labilidad emocional	25	2
Trastornos del sueño	37	4
Agresividad	32	3
Alucinaciones	27	2
Catatonía	10	0
Irritabilidad	45	4

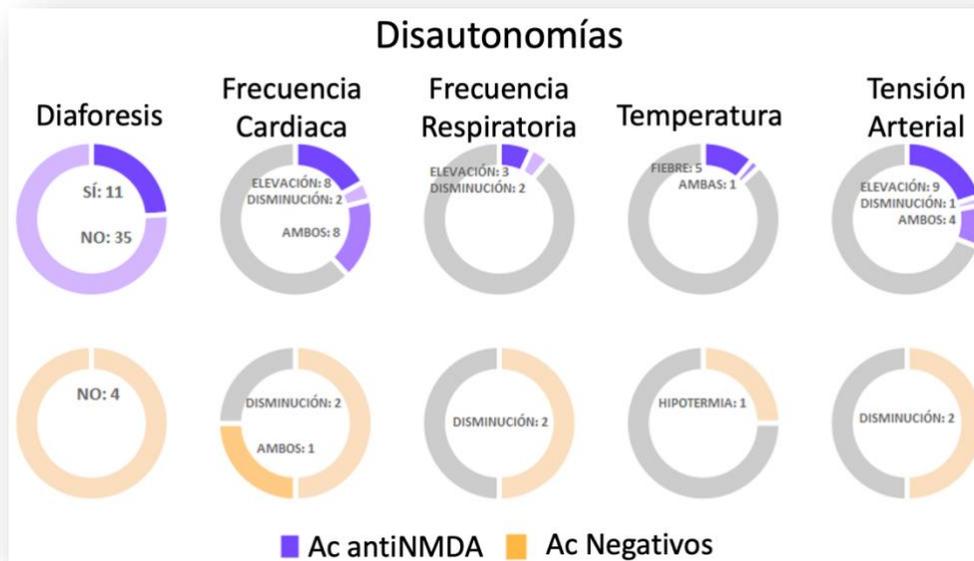
Tabla 6. Manifestaciones neuropsiquiátricas en pacientes con Ac antiNMDA presentes y Ac negativos.

Otro signo frecuente fue la presencia de trastornos del movimiento, siendo las discinesias las más reportadas en ambos grupos (36/46 para anticuerpos antiNMDA positivos y 4/4 pacientes con anticuerpos negativos), ver gráfica 5.



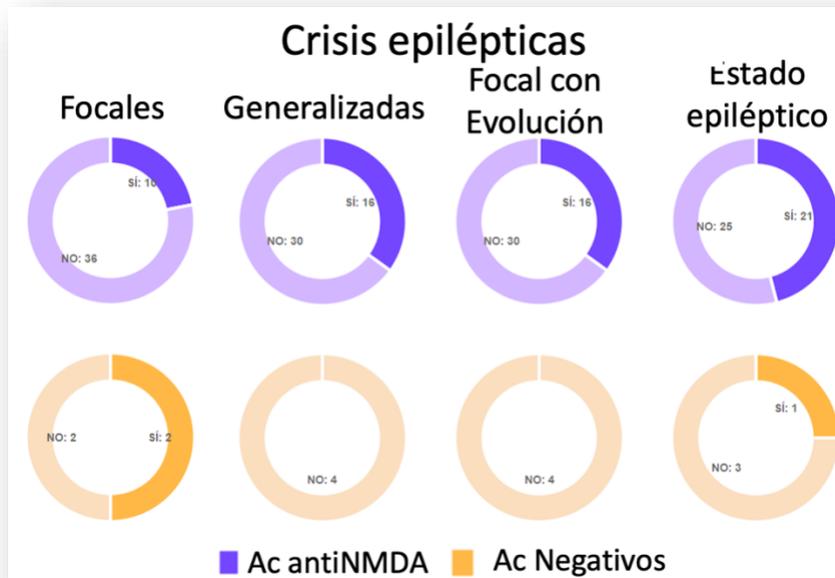
Gráfica 5. Trastornos del movimiento en pacientes con Ac antiNMDA presentes y Ac negativos.

Las disautonomías fueron poco frecuentes en el grupo con anticuerpos negativos (1/4 pacientes), en comparación de los pacientes con anticuerpos antiNMDA (18/46 pacientes), sin diferencia estadística significativa ($p=0.14$), ver gráfica 6.



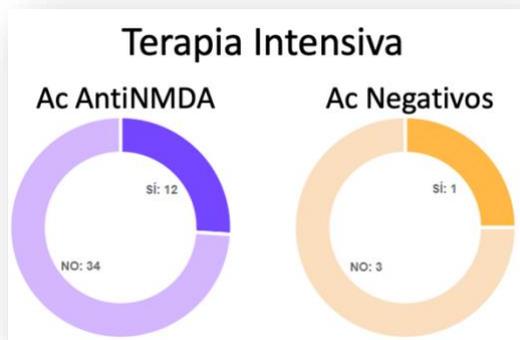
Gráfica 6. Presencia de Disautonomías en pacientes con Ac antiNMDA presentes y Ac negativos.

En los pacientes con anticuerpos antiNMDA las crisis epilépticas fueron un síntoma frecuente, reportadas en 41/46 pacientes, en comparación con 2/4 pacientes con Encefalitis Autoinmune con anticuerpos negativos, ver gráfica 7.



Gráfica 7. Crisis epilépticas en pacientes con Ac antiNMDA presentes y Ac negativos

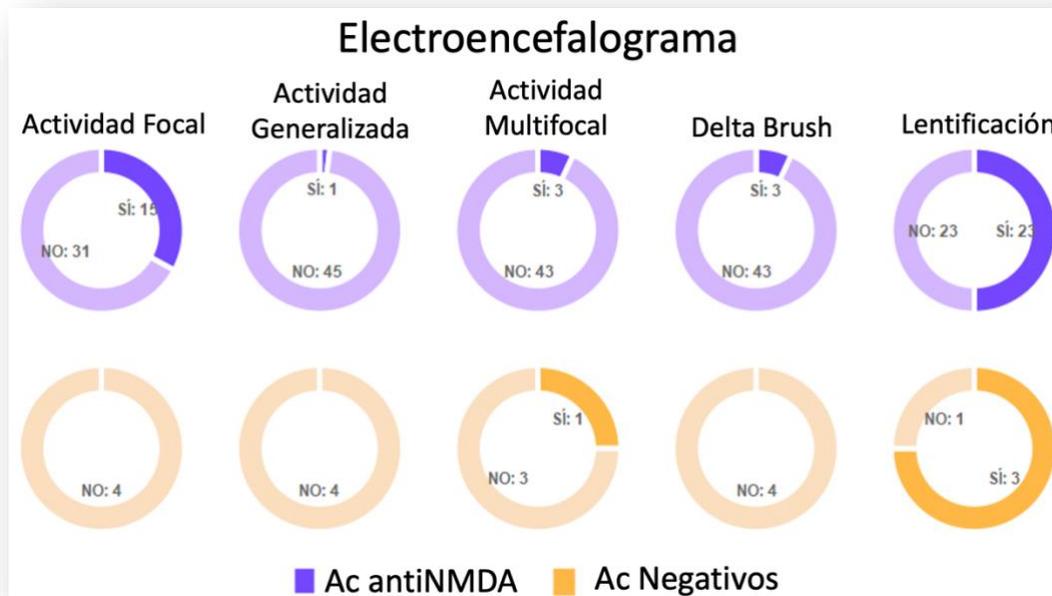
De nuestros 50 pacientes, únicamente el 35.2% de aquellos con anticuerpos antiNMDA positivos (n=12) y un paciente del grupo de anticuerpos negativos requirieron hospitalización en terapia intensiva (Ver Gráfica 8).



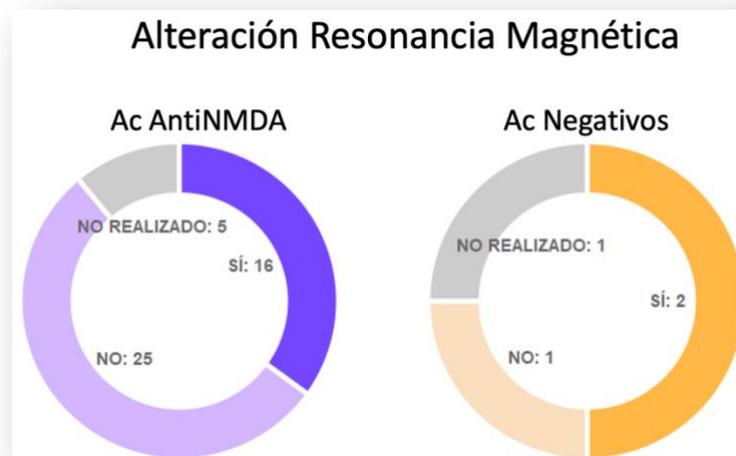
Gráfica 8. Ingreso a Terapia Intensiva Pediátrica en pacientes con Ac antiNMDA presentes y Ac negativos.

En lo que refiere a los estudios paraclínicos, el 65% de los pacientes con anticuerpos antiNMDA positivos presentaron alteraciones en el líquido cefalorraquídeo (n=30), en comparación de 1/4 pacientes con anticuerpos negativos, sin encontrar diferencias con significancia estadística (p=0.16). Se realizaron bandas oligoclonales en 14 pacientes con anticuerpos antiNMDA positivos, de los cuales 8 pacientes tuvieron resultados positivos; sin realizarse en ningún paciente con anticuerpos negativos.

En ambos grupos el electroencefalograma se encontró alterado frecuentemente, 41/46 NMDA y 3/4 con anticuerpos negativos ($p= 0.2914$), ver gráfica 9.



Gráfica 9. Alteraciones en el Electroencefalograma en pacientes con Ac antiNMDA presentes y Ac negativos.



Gráfica 10. Alteraciones en la Resonancia Magnética Cerebral en pacientes con Ac antiNMDA presentes y Ac negativos.

Para finalizar, se reportaron alteraciones en la resonancia magnética cerebral en 34.7% pacientes con anticuerpos antiNMDA positivos (n=16) y en dos pacientes con anticuerpos negativos, sin encontrarse diferencias con significancia estadística ($p=0.5583$). De éstos dos últimos, las alteraciones en neuroimagen corresponden a un paciente con leucomalacia leve y otro con asimetría ventricular discreta, por lo que se consideraron de tipo inespecífico.

En cuanto a los pacientes con anticuerpos positivos, tres corresponden a alteraciones inespecíficas, en un paciente se reportó con variantes vasculares, tres pacientes con atrofia cortico-subcortical leve y en nueve pacientes se reportaron hiperintensidades en la secuencia T2 con Recuperación de la inversión atenuada de fluido (FLAIR) en diversas regiones que incluyen regiones frontales, parietales, sustancia blanca peritrigonal, giro medio y cerebelo.

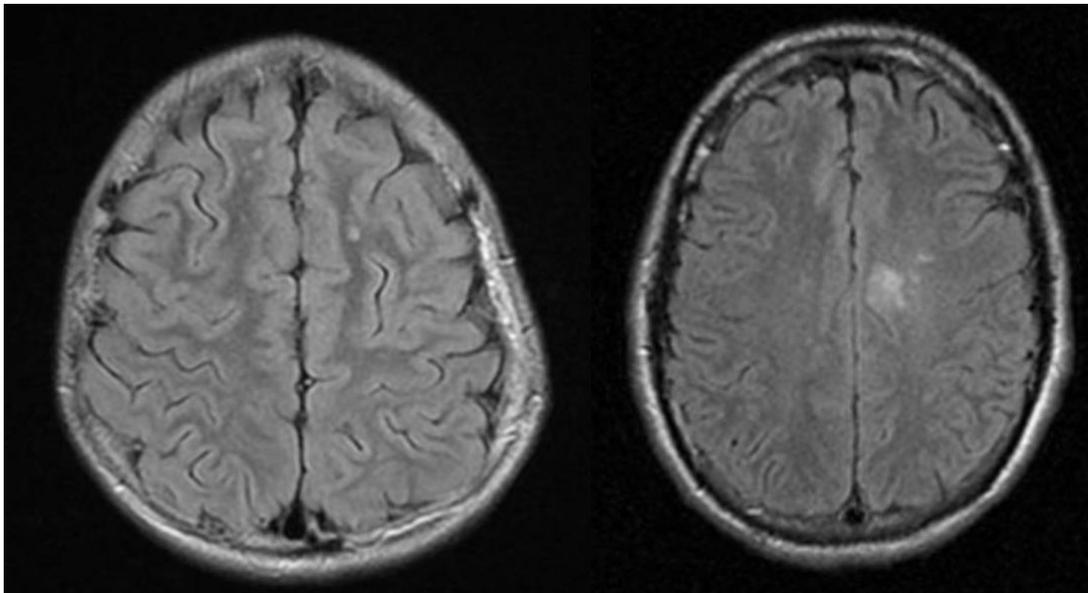


Imagen 3A. Múltiples lesiones focales hiperintensas en T2 FLAIR en sustancia blanca subcortical en regiones frontales y parietales. **3B** Lesiones hiperintensas en T2 FLAIR en sustancia blanca subcortical en región frontoparietal izquierda

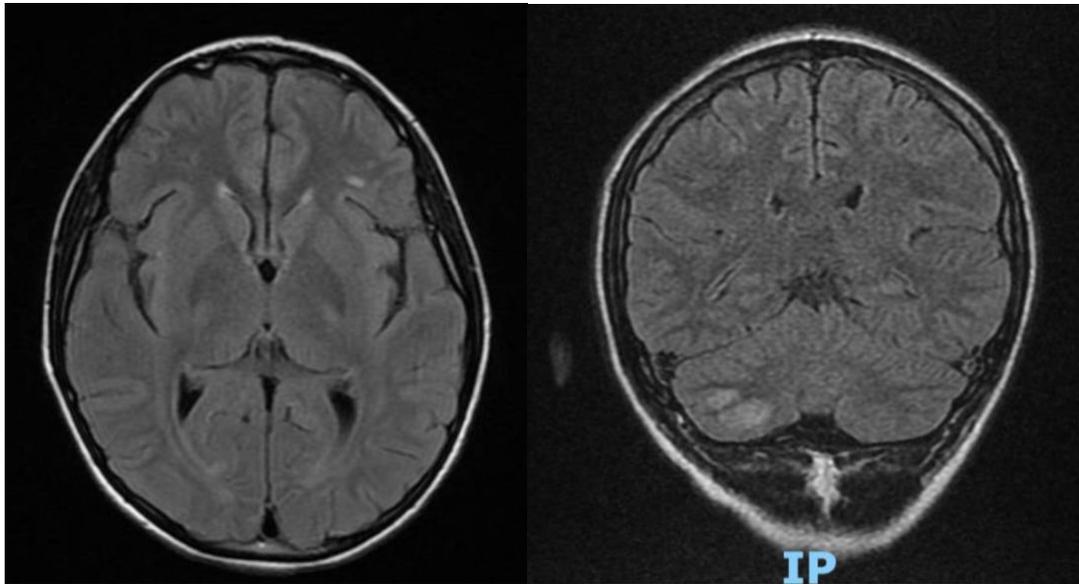


Imagen 4A. Imágenes hiperintensas en T2 FLAIR subcorticales en giro frontal inferior y giro medio ipsilateral. **3B** Imagen hiperintensa en T2 FLAIR en hemisferio cerebeloso derecho, con mayor compromiso en la sustancia gris.

12. DISCUSIÓN

En nuestro estudio, la mayoría de pacientes fueron del sexo femenino, similar a lo reportado a la literatura internacional.³¹ La mayoría de nuestros pacientes son del grupo adolescente, lo cual difiere de estudios en pacientes pediátricos en los que se ha reportado mayor frecuencia en escolares,³¹ sin embargo, no encontramos diferencias con significancia estadística. Así mismo, no hay estudios que reporten la asociación de la EA en pacientes previamente sanos, lo cual corresponde a la mayoría de nuestros pacientes en ambos grupos, sin presentar significancia estadística.

Tampoco se encontró diferencia con significancia estadística en el tiempo de evolución para la EA con anticuerpos antiNMDA (media 14.5 días, rango 3-90 días) a comparación de los pacientes con anticuerpos negativos (media 12.5 días, rango 2-60 días).

Se encontró diferencia significativa estadística en la presencia de fase prodrómica en los pacientes con anticuerpos negativos (n=3 de 4), sin embargo, no hay estudios que reporten esta diferencia para compararlos con la literatura internacional, así mismo, es posible que el resultado se deba a un sesgo de representatividad por el menor número de pacientes en el estudio.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son las alteraciones cognitivas, psiquiátricas, crisis epilépticas y trastornos del movimiento, lo que concuerda con la

literatura internacional.³¹ Sin encontrar diferencia con significancia estadística entre ambos grupos.

A diferencia del estudio por Gadian y colaboradores, encontramos similar frecuencia de crisis epilépticas en ambos grupos. La frecuencia de datos de disautonomía fue similar en ambos grupos a comparación de la literatura internacional.³¹

El ingreso a terapia intensiva en nuestro estudio fue menor en los pacientes con anticuerpos negativos y concordante en los pacientes con anticuerpos antiNMDA positivos de acuerdo al estudio por Gadian y colaboradores.³¹

En lo que refiere a estudios de extensión, nuestros resultados en ambos grupos para el electroencefalograma no difieren de estudios previos;³¹ en cuanto a los cambios en líquido cefalorraquídeo, la presencia de pleocitosis en pacientes con anticuerpos negativos es similar a la reportada, sin embargo, en los pacientes con anticuerpos antiNMDA positivos encontramos en mayor número de pacientes la presencia de pleocitosis. Por último, no encontramos diferencia en los pacientes con anticuerpos negativos, sin embargo, menor número de pacientes con anticuerpos positivos antiNMDA presentaron alteraciones en resonancia magnética a comparación de la literatura internacional.³¹

13. CONCLUSIONES

Se concluye que la encefalitis autoinmune por anticuerpos antiNMDA es la más frecuente en la población pediátrica. En relación a la literatura, no hubo un dato clínico ni epidemiológico predominante que nos ayude a diferenciar entre los diferentes anticuerpos implicados en la encefalitis autoinmune.

Confirmamos las siguientes hipótesis: (1) las características epidemiológicas, tales como la edad, sexo del paciente y enfermedades crónico-degenerativas previas se asocian de igual manera en pacientes con Encefalitis Autoinmune por anticuerpos antiNMDA que en los pacientes con anticuerpos negativos. (2) El tiempo de evolución al diagnóstico es el mismo en pacientes con Encefalitis Autoinmune por anticuerpos antiNMDA que en los pacientes con anticuerpos negativos. (4) Las alteraciones paraclínicas, incluyendo pruebas séricas, en líquido cefalorraquídeo, resonancia magnética y electroencefalograma, se asocian de igual manera en pacientes con Encefalitis Autoinmune por anticuerpos antiNMDA que en los pacientes con anticuerpos negativos. Rechazamos la tercer hipótesis, en la cual estipulamos las manifestaciones clínicas, tales como cuadro prodrómico previo, manifestaciones psiquiátricas, cognitivas, crisis epilépticas, trastornos del movimiento y disautonomías, se presentan de la misma forma en pacientes con

Encefalitis Autoinmune por anticuerpos antiNMDA que en los pacientes con anticuerpos negativos.

Cabe recalcar, que una limitante importante en este estudio fue el menor número de pacientes con anticuerpos negativos, lo cual no permite evidenciar diferencias significativas, ya que podríamos realizar afirmaciones erróneas donde las diferencias o la significancia estadística sea ocasionada por la diferencia en el tamaño de la muestra, con un sesgo de representatividad. Así mismo, en nuestro medio no se cuentan con los reactivos para todos los anticuerpos descritos en la EA, por lo que es más difícil confirmar las ocasionadas por diferentes anticuerpos, por lo que consideramos es importante sensibilizar a los neurologos pediátras, pediatras y personal de salud para conocer la enfermedad y realizar otro tipo de anticuerpos.

14. BIBLIOGRAFÍA

1. Jafarpour S, Santoro JD. Autoimmune Encephalitis. *Pediatr Rev.* 2022 Apr 1;43(4):198-211
2. Arpan Patel, Prateeka Koul, Fred Lado. The Autoimmune Encephalitis: Historical Overview. *Neurology* Apr 2021, 96 (15 Supplement) 2587.
3. Leypoldt F, Wandinger KP, Bien CG, Dalmau J. Autoimmune Encephalitis. *Eur Neurol Rev.* 2013;8(1):31-37. doi:10.17925/ENR.2013.08.01.31
4. Abboud H, Probasco JC, Irani S, Ances B, Benavides DR, Bradshaw M, Christo PP, Dale RC, Fernandez-Fournier M, Flanagan EP, Gadoth A, George P, Grebenciucova E, Jammoul A, Lee ST, Li Y, Matiello M, Morse AM, Rae-Grant A, Rojas G, Rossman I, Schmitt S, Venkatesan A, Vernino S, Pittock SJ, Titulaer MJ; Autoimmune Encephalitis Alliance Clinicians Network. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021 Jul;92(7):757-768.
5. Hardy D. Autoimmune Encephalitis in Children. *Pediatr Neurol.* 2022 Jul;132:56-66.
6. Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, Radosevic M, Mannara F, Leypoldt F, Geis C, Lancaster E, Titulaer MJ, Rosenfeld MR, Graus F. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol.* 2019 Nov;18(11):1045-1057.
7. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med.* 2018 Mar 1;378(9):840-851.
8. Sarkis RA, Coffey MJ, Cooper JJ, Hassan I, Lennox B. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: A Review of Psychiatric Phenotypes and Management Considerations: A Report of the American Neuropsychiatric Association Committee on Research. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2019 Spring;31(2):137-142.
9. Scheer S, John RM. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis in Children and Adolescents. *J Pediatr Health Care.* 2016 Jul-Aug;30(4):347-58.

10. García J, Barragán E, Choperena R, Reyes G. Encefalitis autoinmune en pediatría. *Acta Pediatr Mex.* 2017;38(4): 274-279.
11. Payus AO, Jeffree MS, Ohn MH, Tan HJ, Ibrahim A, Chia YK, Raymond AA. Immune-mediated neurological syndrome in SARS-CoV-2 infection: a review of literature on autoimmune encephalitis in COVID-19. *Neurol Sci.* 2022 Mar;43(3):1533-1547.
12. Tanaka K, Kawamura M, Sakimura K, Kato N. Significance of Autoantibodies in Autoimmune Encephalitis in Relation to Antigen Localization: An Outline of Frequently Reported Autoantibodies with a Non-Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2020 Jul 13;21(14):4941.
13. Guasp M, Dalmau J. Encephalitis associated with antibodies against the NMDA receptor. *Med Clin (Barc).* 2018 Jul 23;151(2):71-79.
14. Li Q, Fu N, Han Y, Qin J. Pediatric Autoimmune Encephalitis and Its Relationship With Infection. *Pediatr Neurol.* 2021 Jul;120:27-32.
15. Fraley CE, Pettersson DR, Nolt D. Encephalitis in Previously Healthy Children. *Pediatr Rev.* 2021 Feb;42(2):68-77. doi: 10.1542/pir.2018-0175. PMID: 33526572.
16. Hutchinson ML, Yeshokumar AK, Armangue T. Antibody-Mediated Encephalitis in Children: Focus on Diagnostic Clues and Acute Symptom Management. *Semin Pediatr Neurol.* 2021 Apr;37:100873.
17. Collao-Parra JP, Romero-Urra C, Delgado-Derío C. Encefalitis autoinmunes: criterios diagnósticos y pautas terapéuticas [Autoimmune encephalitis. A review]. *Rev Med Chil.* 2018 Mar;146(3):351-361. Spanish.
18. Uy CE, Binks S, Irani SR. Autoimmune encephalitis: clinical spectrum and management. *Pract Neurol.* 2021 Oct;21(5):412-423.
19. Steriade C, Britton J, Dale RC, Gadoth A, Irani SR, Linnoila J, McKeon A, Shao XQ, Venegas V, Bien CG. Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: Conceptual definitions. *Epilepsia.* 2020 Jul;61(7):1341-1351.
20. Dale RC, Gorman MP, Lim M. Autoimmune encephalitis in children: clinical phenomenology, therapeutics, and emerging challenges. *Curr Opin Neurol.* 2017 Jun;30(3):334-344.
21. Guo CY, Gelfand JM, Geschwind MD. Anti-gamma-aminobutyric acid receptor type A encephalitis: a review. *Curr Opin Neurol.* 2020 Jun;33(3):372-380.
22. Zuliani L, Nosadini M, Gastaldi M, Spatola M, Iorio R, Zoccarato M, Mariotto S, De Gaspari P, Perini F, Ferrari S, Evoli A, Sartori S, Franciotta D, Giometto B. Management of antibody-mediated autoimmune encephalitis in adults and children: literature review and consensus-based practical recommendations. *Neurol Sci.* 2019 Oct;40(10):2017-2030.
23. Cellucci T, Van Mater H, Graus F, Muscal E, Gallentine W, Klein-Gitelman MS, Benseler SM, Frankovich J, Gorman MP, Van Haren K, Dalmau J, Dale RC. Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020 Jan 17;7(2):e663
24. Nosadini M, Thomas T, Eyre M, Anlar B, Armangue T, Benseler SM, Cellucci T, Deiva K, Gallentine W, Gombolay G, Gorman MP, Hacohen Y, Jiang Y,

- Lim BC, Muscal E, Ndong A, Neuteboom R, Rostásy K, Sakuma H, Sharma S, Tenenbaum SN, Van Mater HA, Wells E, Wickstrom R, Yeshokumar AK, Irani SR, Dalmau J, Lim M, Dale RC. International Consensus Recommendations for the Treatment of Pediatric NMDAR Antibody Encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 Jul 22;8(5):e1052.
25. Suppiej A, Nosadini M, Zuliani L, Pelizza MF, Toldo I, Bertossi C, Tison T, Zoccarato M, Marson P, Giometto B, Dale RC, Sartori S. Plasma exchange in pediatric anti-NMDAR encephalitis: A systematic review. *Brain Dev*. 2016 Aug;38(7):613-22.
26. Wells E, Hacoen Y, Waldman A, Tillema JM, Soldatos A, Ances B, Benseler S, Bielekova B, Dale RC, Dalmau J, Gaillard W, Gorman M, Greenberg B, Hyslop A, Pardo CA, Tasker RC, Yeh EA, Bar-Or A, Pittock S, Vanderver A, Banwell B; attendees of the International Neuroimmune Meeting. Neuroimmune disorders of the central nervous system in children in the molecular era. *Nat Rev Neurol*. 2018 Jul;14(7):433-445.
27. Zhang L, Wu MQ, Hao ZL, Chiang SM, Shuang K, Lin MT, Chi XS, Fang JJ, Zhou D, Li JM. Clinical characteristics, treatments, and outcomes of patients with anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: A systematic review of reported cases. *Epilepsy Behav*. 2017 Mar;68:57-65.
28. Warren N, Siskind D, O'Gorman C. Refining the psychiatric syndrome of anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *Acta Psychiatr Scand*. 2018 Nov;138(5):401-408.
29. Nguyen L, Yang JH, Goyal S, Irani N, Graves JS. A systematic review and quantitative synthesis of the long-term psychiatric sequelae of pediatric autoimmune encephalitis. *J Affect Disord*. 2022 Jul 1;308:449-457.
30. Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, McKeon A, Lopez-Chiriboga AS, Lennon VA, Gadoth A, Smith CY, Bryant SC, Klein CJ, Aksamit AJ, Toledano M, Boeve BF, Tillema JM, Flanagan EP. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol*. 2018 Jan;83(1):166-177.
31. Gadian J, Eyre M, Konstantoulaki E, Almoyan A, Absoud M, Garrod I, Lim M. Neurological and cognitive outcomes after antibody-negative autoimmune encephalitis in children. *DevMed Child Neurol*. 2022 May;64(5):649-653.
32. Graus F, Saiz A, Dalmau J. GAD antibodies in neurological disorders - insights and challenges. *Nat Rev Neurol*. 2020 Jul;16(7):353-365.