



REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

www.elsevier.es/rchp



SERIE CLÍNICA

Encefalitis subaguda por anticuerpos anti receptor de N-metil-D-aspartato. Serie de 13 casos pediátricos



Ricardo Erazo^{a,b,*}, Jaime González^c, Consuelo Quintanilla^d, Claudia Devaud^b, Consuelo Gayoso^a, Ximena Toledo^e, Erna Rauch^f, Claudia Riffo^a, Carolina Alvarez^g, Marne Salazar^a, Daniela Salvo^a, Josep Dalmau^h y Orietta Carmona^d

^a Unidad de Neurología, Hospital Luis Calvo Mackenna, Santiago de Chile, Chile

^b Departamento de Pediatría, Unidad Neurología, Clínica Alemana de Santiago, Santiago, Chile

^c Departamento de Pediatría, Hospital Regional de Antofagasta, Antofagasta, Chile

^d Unidad de Neurología, Hospital Gustavo Frické, Viña del Mar, Chile

^e Unidad de Tratamiento Intensivo, Hospital Militar de Santiago, Santiago, Chile

^f Departamento de Pediatría, Unidad Neurología, Hospital Padre Hurtado, Santiago de Chile, Chile

^g Departamento de Pediatría, Unidad Neurología, Clínica Las Condes, Santiago, Chile

^h Laboratorio Inmunología, Servicio de Neurología, Hospital Clínic, Barcelona, España

Recibido el 6 de abril de 2016; aceptado el 21 de junio de 2016

Disponible en Internet el 29 de julio de 2016

PALABRAS CLAVE

Encefalitis subaguda;
Encefalitis por anticuerpos anti N-metil-Daspartato;
Encefalitis límbica

Resumen

Introducción: La encefalitis subaguda por anticuerpos anti-receptor N-metil-Daspartato (NMDA) es un cuadro autoinmune reconocido el año 2007 como entidad clínica y descrito primero en mujeres jóvenes con teratoma ovárico. El año 2009 se describe primera serie pediátrica no relacionada con tumores.

Objetivo: Mostrar características clínicas, tratamiento y pronóstico de 13 pacientes con encefalitis por anticuerpos anti receptor NMDA en Chile.

Pacientes y método: Se describen 13 niños, 9 varones, de edades comprendidas entre 1-16 años, estudiados entre 2009-2016 en 7 hospitales y diagnosticados entre 2009-2016. Los pacientes fueron estudiados con resonancia magnética cerebral, electroencefalograma y estudio de líquido cefalorraquídeo, citoquímico, bandas oligoclonales y panel viral (anticuerpos y PCR). Todos fueron estudiados para detección de anticuerpos anti receptor NMDA en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR) y pesquisa de tumores por imágenes.

Resultados: Trece de 13 niños iniciaron la enfermedad con síntomas psiquiátricos y 11/13 tuvieron crisis epilépticas. Posteriormente todos presentaron agitación psicomotora, distonías y discinesias bucolinguales; 11/13 pérdida de lenguaje y 6/13 trastornos autonómicos. Todos ellos tuvieron anticuerpos anti receptor NMDA positivo. El LCR fue normal en 12/13 niños, hubo bandas oligoclonales positivas en 6/10 pacientes, la resonancia cerebral fue normal en todos los

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: ricardoerazo@yahoo.com, rerazo@calvomackenna.cl (R. Erazo).

niños, el EEG estuvo alterado en 12/13 niños y la SPECT resultó anormal en 6/6 niños. Doce de 13 niños recibieron metilprednisolona en bolos 30 mg/kg/3-5 días y 6 recibieron inmunoglobulina 2 g/kg. Doce de 13 niños se recuperaron de 2 a 4 meses después de iniciada la enfermedad. Un niño tuvo recidiva un año después y se recuperó rápidamente.

Conclusiones: La encefalitis subaguda por anticuerpos anti-receptor NMDA debe sospecharse en niños con alteraciones psiquiátricas y movimientos anormales. Los estudios funcionales (EEG y SPECT) son valiosos para apoyar el diagnóstico. La detección precoz de esta encefalitis permite la recuperación más rápida de los pacientes.

© 2016 Sociedad Chilena de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Subacute encephalitis; Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis; Limbic encephalitis

Subacute anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. A serie of 13 paediatric cases

Abstract

Introduction: Subacute anti-NMDA receptor encephalitis was recognised in 2007 as a clinical entity, and was first described in young women with ovarian teratoma. The first paediatric series unrelated with tumours was reported in 2009.

Objective: To present the clinical features, treatment, and prognosis of 13 patients with anti-NMDA receptor encephalitis in Chile.

Patients and method: A description is presented of 13 children, 9 males, aged between 1 and 16 years, diagnosed between 2009 and 2016 in 7 hospitals. All patients were evaluated with cerebral magnetic resonance and electroencephalogram. Cytochemical, oligoclonal bands and virus studies (PCR and antibodies) were performed in cerebrospinal fluid. All patients were evaluated in search of anti NMDA receptor in serum and cerebrospinal fluid. Tumor imaging studies were performed in all children.

Results: All children began the disease with psychiatric symptoms, and 11/13 had seizures. All of them subsequently presented with psychomotor agitation, dystonia, and bucolingual dyskinesias, with 11/13 loss of language and 6/13 autonomic disorders. All of them (13/13) had positive anti-NMDA receptor antibodies. CSF was normal in 12/13 children, positive oligoclonal bands in 6/10 patients, normal brain resonance in 13/13 children, EEG changes in 11/13 children, and abnormal SPECT in 6/6 children. A methylprednisolone bolus of 30 mg/kg was given for 3-5 days to 12/13 children, and 6 received immunoglobulin 2 g/kg. The large majority (12/13) of children recovered 1-4 months after disease onset. One child had a recurrence one year later, and recovered quickly.

Conclusions: Subacute encephalitis due to NMDA anti-receptor antibodies should be suspected in children with psychiatric disorders and abnormal movements. Functional studies, such as EEG and SPECT are valuable diagnostic support. Early detection of this encephalitis leads to a faster recovery of patients.

© 2016 Sociedad Chilena de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La encefalitis por anticuerpos anti receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) es una enfermedad autoinmune de instalación subaguda (en más de 3 semanas). Fue descrita como entidad clínica independiente el año 2007, cuando se detectó anticuerpos anti receptor NMDA de la membrana neuronal en mujeres adultas con teratoma ovárico y encefalitis. El año 2008 apareció la primera serie de casos de adultos no relacionados con tumores y los primeros casos pediátricos. Un año después (2009) se publicó la primera serie en niños y adolescentes que describe las características clínicas y la etiología en este grupo etario, destacándose una significativa menor frecuencia de tumores¹⁻⁶.

Clínicamente, la encefalitis por anticuerpos anti receptor NMDA se manifiesta por trastornos neuropsiquiátricos

y movimientos anormales como signos cardinales más manifestaciones autonómicas, crisis epilépticas, compromiso de conciencia, alucinaciones visuales y regresión psicomotriz¹⁻⁶.

Antes de la descripción detallada de este tipo de encefalitis los casos se rotulaban como encefalitis límbica⁷, cuadro semejante pero que tiene claras diferencias con la encefalitis por anticuerpos anti receptor NMDA. Generalmente no se asocia a movimientos anormales y la clínica es fundamentalmente psiquiátrica. La encefalitis límbica puede tener ocasionalmente anticuerpos anti receptor NMDA neuronales intracelulares asociados a otros anticuerpos clásicamente relacionados con esta encefalitis (anti GAD, etc.). Sin embargo, son los anticuerpos anti NMDA de membrana los realmente patogénicos y los que se observan en la encefalitis por anticuerpos anti receptor NMDA^{5,8}.

El objetivo de este estudio fue describir las características clínicas, neurofisiológicas y de neuroimágenes de una serie pediátrica con encefalitis por anticuerpos anti receptor NMDA, describiendo el tratamiento, la evolución y el pronóstico.

Pacientes y método

Serie clínica de 13 pacientes menores de 18 años con encefalitis por anticuerpos anti receptor NMDA diagnosticados entre diciembre de 2009 y febrero de 2016 en el Hospital Luis Calvo Mackenna (HLMC) (3 niños), Clínica Alemana (3 niños), Hospital de Antofagasta/HLCM (2 niños), Hospital Gustavo Fricke (2 niños), Hospital Militar (un niño), Clínica Las Condes (un niño) y Hospital Padre Hurtado (un niño). Se excluyó a pacientes con anticuerpos anti receptores NMDA negativos o no analizados, aunque tuvieran clínica y evolución propia del cuadro, por lo cual 5 niños quedaron fuera del estudio. Una sexta paciente con clínica similar y con anticuerpos positivos para canales de potasio dependientes de voltaje también fue excluida, pues este anticuerpo ha sido recientemente cuestionado como patogénico por sí mismo, sin la detección simultánea de otros anticuerpos específicos⁹.

Todos los pacientes fueron estudiados para detectar anticuerpos anti receptor NMDA en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR), 11 de ellos en el laboratorio de inmunología de Filadelfia y Barcelona del Dr. Josep Dalmau, uno en la Clínica Mayo, Rochester, y otro en la Universidad de Oxford, Inglaterra. A todos los niños se les efectuó resonancia magnética cerebral, electroencefalograma y punción lumbar para estudio citoquímico, bandas oligoclonales y panel viral (anticuerpos y PCR). Además a los 13 niños se les efectuó pesquisa de tumores por imágenes. Siete de 13 fueron sometidos a SPECT cerebral con ^{99m}Tc-EDC.

Resultados

Pacientes

La serie quedó constituida por 13 niños, 9 varones y 4 mujeres, de edades entre 1 y 16 años, con edad promedio de 7 años. Solo 2 niños tuvieron cuadro viral (varicela) uno y 3 meses antes del inicio de los síntomas, no obteniéndose este antecedente en los demás niños. La sospecha diagnóstica tuvo un retraso de 3 a 6 semanas. Once de 13 niños requirieron hospitalización prolongada (tabla 1).

Características clínicas

Las características clínicas de los pacientes se detallan en la tabla 2. Los signos iniciales o prodrómicos fueron variables en tiempo y características, predominando las alteraciones conductuales/psiquiátricas manifestadas por irritabilidad, confusión, agresividad y lenguaje incoherente, todos estos síntomas fluctuantes y que se observaron durante un período entre 2 y 4 semanas en promedio. Seis de 13 niños tuvieron trastorno del ciclo sueño vigilia (insomnio o hipersomnía) en la fase inicial de la enfermedad.

Posterior o simultáneamente con los síntomas ya descritos, 10/13 niños tuvieron crisis epilépticas principalmente

parciales durante un lapso breve en el período inicial de la enfermedad, aunque 4 de ellos iniciaron crisis con estatus epiléptico. Solo el paciente 9 tuvo epilepsia refractaria al tratamiento. En el período de estado o con signología florida se agregó disminución o pérdida del lenguaje en 12/13 niños, distonías intermitentes o permanentes, coreoatetosis, discinesias bucolinguales en 13/13 niños, alucinaciones visuales en 10/13 y crisis de agitación psicomotora en 13/13 casos. En 2 niños (pacientes 4 y 12) destacó la posible aparición simultánea de crisis parcial y distonía. En nuestra casuística se observó diversos trastornos autonómicos, manifestados por hipertensión arterial, fiebre, incontinencia urinaria y trastornos del ritmo cardíaco. Seis de 13 niños estuvieron postrados por 3 semanas o más. Cinco de 13 niños tuvieron clínica más leve y 4 de ellos eran menores de 5 años.

Exámenes de laboratorio

Las alteraciones de los exámenes se describen en la tabla 2. El estudio de LCR citoquímico resultó normal en 12/13 niños y las bandas oligoclonales en el LCR fueron positivas en 6/11 pacientes sometidos a este examen. No se observó positividad para ningún agente específico en el panel viral que incluyó herpes I, II, VI y enterovirus.

El electroencefalograma resultó anormal en 10 pacientes, aunque tuvieron algunos registros normales, lo que ejemplifica lo fluctuante que es este cuadro de encefalitis. La alteración más común fue la lentificación del ritmo de base y la presencia de actividad epileptiforme de predominio frontal o frontotemporal. No se observó las descargas *delta brush* (recientemente relacionadas con esta encefalitis) en ninguno de nuestros pacientes.

La resonancia nuclear magnética, repetida una o más veces en todos los pacientes, no mostró alteraciones de señal. Solo en 2 niños se observó disminución localizada de circulación cerebral en mapa ADS.

La ecografía abdominal/ginecológica y testicular no mostró teratoma ovárico ni testicular en ninguno de los pacientes.

La SPECT cerebral resultó severamente alterada en los 7 niños a los que se realizó el estudio, demostrándose importante alteración de la circulación cerebral. En 4 niños se observó hipoperfusión difusa de ambos hemisferios cerebrales, con mayor compromiso a nivel cortical bifronto-orbitario, temporal y de ganglios basales. En 2 pacientes destacó hipoperfusión cerebral difusa de un hemisferio cerebral y compromiso focal fronto-orbitario y temporal en el hemisferio contralateral. En el paciente 1 se realizó SPECT de control un mes después del inicio del tratamiento, observándose clara mejoría.

Los anticuerpos anti receptor NMDA neuronales de membrana en el suero y en el LCR resultaron positivos en todos los pacientes (análisis cualitativo), lo que permitió confirmar el diagnóstico.

Tratamiento

Doce pacientes recibieron bolos de metilprednisolona EV por 3 a 5 días y 4 de ellos recibieron una segunda cura. A 6 niños se les administró inmunoglobulina (IG) 2 g/kg EV, 3 de ellos en 2 curas. El paciente 8 fue el único que recibió IG como

Tabla 1 Características clínicas de 13 pacientes con encefalitis anti NMDAR

| Caso | Sexo/ edad | Agitación psicomotora | Alucinaciones visuales | Distonías/ coreoatetosis | Disquinesias bucolinguales | Pérdida de lenguaje | Crisis epiléptica | Trastornos autonómicos |
|------|------------------|--------------------------|---------------------------|-----------------------------|-------------------------------|------------------------|----------------------|---------------------------|
| 01 | M/9 a | + | + | + | + | + | + | - |
| 02 | M/4 a | + | + | + | + | + | + | - |
| 03 | M/7 ^a | + | + | + | + | + | + | + |
| 04 | M/2 a | + | + | + | + | + | - | - |
| 05 | M/11 a | + | + | + | + | + | Estatus | + |
| 06 | F/4 a | + | + | + | + | + | + | - |
| 07 | F/6 a | + | + | + | + | + | - | - |
| 08 | M/10 a | + | + | + | + | + | - | - |
| 09 | M/16 a | + | + | + | + | + | Estatus | - |
| 10 | M/3 a | + | - | + | + | + | Estatus | + |
| 11 | M/1 a | + | - | + | + | + | + | - |
| 12 | F/5 a | + | + | + | + | + | Estatus | + |
| 13 | F/14 a | + | - | + | + | - | + | + |

NMDAR: receptor N-metil-Daspartato; M: masculino; F: femenino.

monoterapia. La paciente 6 recibió 2 curas de metilprednisona e IG y en etapa de franca mejoría de su encefalitis a 3 meses de iniciada la enfermedad se agregó rituximab durante un mes.

Los movimientos anormales y los cuadros de agitación psicomotora se trataron con benzodiazepinas (diazepam, lorazepam y midazolam) e hidrato de cloral. Los neurolépticos no tuvieron buena respuesta, e incluso aumentaron los episodios de descontrol y agitación de los pacientes. No observamos elevación de creatinofosfocinasa en los niños tratados con neurolépticos.

Evolución, pronóstico y seguimiento

La evolución fue favorable en 12/13 niños, observándose mejoría en período variable. En promedio los primeros signos de mejoría se observaron de 3 a 4 semanas después de

iniciado el tratamiento. Por el contrario, el paciente 5 inició mejoría una semana después de administrada la terapia, y en cambio el paciente 4 tuvo los primeros cambios positivos 2 meses y medio después de efectuados los tratamientos. A 10 niños se les indicó prednisona 1 mg/kg/día por 2 semanas y luego dosis decrecientes hasta completar 6 meses de tratamiento. Doce de 13 niños mejoraron completamente en período variable, entre uno y 3 meses. A todos los niños se les siguió por períodos de 2 meses a 6 años (media de 2,5 años) con controles periódicos.

Solo un niño tuvo recidiva de la encefalitis 10 meses después del primer episodio, y a los 4 meses de la suspensión de los corticoides orales. Este segundo episodio consistió en hemidistonía asociada a compromiso cualitativo de conciencia y agitación psicomotora, sin pródromo previo. El cuadro mejoró rápidamente con la administración de metilprednisona 30 mg/kg/día por 3 días.

Tabla 2 Hallazgos de exámenes de 13 pacientes con encefalitis anti NMDAR

| Caso | RNMCerebro | LCR CQ | BOC | SPECT | EEG | Ac. anti-NMDAR | Eco/TAC abdomen/pelvis (tumor ovárico/testicular) |
|------|------------|---------|-----|------------|---------|----------------|--|
| 01 | Normal (3) | Normal | + | Anormal | Anormal | + | No |
| 02 | Normal (2) | Normal | + | Anormal | Anormal | + | No |
| 03 | Normal (3) | Normal | - | Anormal | Anormal | + | No |
| 04 | Normal (2) | Normal | - | Anormal | Anormal | + | No |
| 05 | Normal (2) | Normal | + | Anormal | Anormal | + | No |
| 06 | Normal (2) | Normal | - | No se hizo | Normal | + | No |
| 07 | Normal (3) | Normal | + | Anormal | Anormal | + | No |
| 08 | Normal (3) | Normal | - | No se hizo | Anormal | + | No |
| 09 | Normal (4) | Normal | + | No se hizo | Anormal | + | No |
| 10 | Normal (2) | Normal | - | No se hizo | Anormal | + | No |
| 11 | Normal (2) | Anormal | - | No se hizo | Anormal | + | No |
| 12 | Normal (2) | Normal | - | No se hizo | Anormal | + | No |
| 13 | Normal (3) | Normal | + | Anormal | Anormal | + | No |

NMDAR: receptor N-metil-Daspartato; LCR CQ: citoquímico líquido cefalorraquídeo; BOC: bandas oligoclonales; EEG: electroencefalograma; Eco: ecotomografía; TAC: tomografía axial computarizada.

Solo el paciente 9 presentó secuelas cognitivo-conductuales. Sin embargo, mejoró de las crisis epilépticas inicialmente refractarias, que cedieron totalmente 6 meses después de efectuado el tratamiento de la encefalitis.

Discusión

Esta serie de 13 pacientes pediátricos con encefalitis subaguda por anticuerpos anti receptor NMDA ejemplifica que esta entidad no es muy infrecuente en la edad pediátrica. Estudios recientes han demostrado que se trata de una encefalitis incluso más frecuente que la encefalitis infecciosa, y que constituye la segunda encefalitis autoinmune más común después de la encefalomiélitis aguda diseminada¹⁰.

Todos los niños tuvieron anticuerpos anti receptor NMDA positivos en suero y LCR, tal como se describe en las series de la literatura. No se hizo titulación de anticuerpos y ello puede ser útil para correlacionar evolución con títulos de anticuerpos, prediciendo incluso la posibilidad de recidivas si los niveles de anticuerpos se mantienen muy elevados^{11,12}.

El cuadro clínico de los 13 niños fue compatible con esta encefalitis, con la característica alteración conductual y de conciencia cualitativa en las primeras semanas que ocurrió en todos los pacientes, tal como se describe en otras series^{3,4,6,11,12}. La disminución franca o pérdida de lenguaje observada en esta serie parece ser una característica propia de la forma infantil, pues se ve muy rara vez en pacientes adultos^{4,6,13}. Las demás características que constituyen los signos cardinales de esta encefalitis: alucinaciones visuales, distonias, coreoatetosis, discinesias bucolinguales y agitación psicomotora presentes en nuestros pacientes, y en otras casuísticas pediátricas, se observan también en adultos⁶.

La probable aparición simultánea de crisis epiléptica y movimientos anormales («crisis distónico-epiléptica») sugiere en los pacientes 5 y 13 (pero no demostrada con EEG ictal durante el episodio) se ha descrito en la literatura¹⁴. Las crisis epilépticas no constituyeron problema en la mayoría de nuestros niños. Solo un paciente tuvo estatus refractario y de difícil manejo posterior. En la literatura no hay mucha referencia al estatus epiléptico refractario en los pacientes pediátricos con encefalitis por anticuerpos anti receptor NMDA^{11,15}.

La inexistencia de teratoma ovárico o tumor testicular en nuestros pacientes coincide por lo reportado en otras series pediátricas^{3,11,12}. Una de ellas comunica un caso de tumor ovárico pesquisado en la edad adulta a raíz de recidiva de la encefalitis¹².

En nuestra serie destaca el alto porcentaje de recuperación sin secuelas que se observó, y que fue del 92%. En otras casuísticas publicadas el porcentaje bordea el 75%, corroborando lo observado por nosotros^{3,4,6,11,12}. La frecuencia de recidivas en nuestra serie se limitó a un solo paciente (8%), lo que representa una proporción más baja a la observada en otras series^{3,4,6,11,12}.

La reciente identificación de la encefalitis por anticuerpos anti receptor NMDA el año 2007 deja la interrogante respecto de cuándo ocurrieron los primeros casos. Es muy probable que estos pacientes hayan sido rotulados como portadores de encefalitis límbica o letárgica, como consta en la literatura^{5,6,16}. En este sentido una publicación nuestra del año 1997, en la cual se describe 5 niños con cuadro

clínico de encefalitis asociada a movimientos anormales diagnosticados entre los años 1992 y 1995, 4 de ellos tenían exactamente los mismos signos clínicos de todas las series publicadas a partir del año 2008, con resonancias cerebrales y LCR normales y recuperación total, sin secuelas después de 2 o más meses de enfermedad¹⁷.

Respecto a los exámenes los 13 niños tuvieron anticuerpos positivos en suero y LCR, permitiendo la confirmación de la encefalitis. Estudios recientes enfatizan la importancia de realizar siempre estudio de LCR y no solo suero, pues el anticuerpo puede estar negativo en suero y positivo en el LCR^{18,19}. En nuestra serie destacó la normalidad del estudio citoquímico del LCR en casi todos los niños, similar a lo reportado en otras casuísticas^{3,4,6,11,12,20}. Las bandas oligoclonales positivas en el LCR son un elemento orientador. En nuestra serie y otras casuísticas se observó positividad en un porcentaje significativo^{3,4,6,11-13}.

La resonancia magnética cerebral fue normal en todos nuestros pacientes, lo que se describe en la literatura, aunque pueden encontrarse alteraciones focales de hiperintensidad de señal en secuencia flair en el hipocampo, la corteza cerebral, el cerebelo y el tronco cerebral^{3,4,6,11,12}.

Las alteraciones del electroencefalograma observadas también se han comunicado en la literatura, constituidas por alteraciones del ritmo de base y descargas epileptiformes^{3,4,6,9,12}. Recientemente se describió un patrón *delta brush* en algunos pacientes con esta forma de encefalitis y se consideró un elemento predictor de estatus epiléptico o de una evolución menos benigna²¹. En nuestra casuística no encontramos esta anomalía.

La SPECT cerebral alterada con importante disminución del flujo sanguíneo cerebral fue de gran ayuda para nosotros en la orientación diagnóstica. La literatura casi no describe pacientes pediátricos con estudio de medicina nuclear (SPECT, PET cerebral), excepto casos aislados²²: nuestra serie de 1997¹⁷ y una publicación reciente que avala la importancia de la PET en las encefalitis disímunes²³. Se destaca el valor de la SPECT en nuestros pacientes, pues al no tener alteraciones en la neuroimagen (RM) que pudieran correlacionar la clínica con el hallazgo de signos objetivos de encefalitis, la existencia de severa disminución del flujo sanguíneo cerebral de uno o ambos hemisferios cerebrales permite cuantificar la magnitud de la encefalopatía que tenían estos niños y apoyar el diagnóstico de encefalitis, aunque no orienta exclusivamente a la encefalitis por anticuerpos anti receptor NMDA, sino también a otras encefalitis disímunes con RM normales.

Aunque no sabemos qué factores determinaron la recuperación total de los pacientes, sí observamos que la mejoría fue más rápida en niños con signología más leve y diagnóstico precoz. En la literatura el diagnóstico a las 4 semanas o antes se describe como un factor importante para predecir un pronóstico favorable^{3,4,6,12}. En nuestra casuística solo 2 niños se diagnosticaron después de las 6 semanas de evolución. En comunicaciones recientes se describe la titulación de anticuerpos como un elemento valioso para predecir el pronóstico de acuerdo a la curva de anticuerpos anti receptor NMDA de cada paciente, incluso pudiendo sospechar la ocurrencia de recidiva en casos aislados^{19,24,25}.

En relación con la confirmación diagnóstica, la literatura es enfática en señalar que solo la presencia de anticuerpos permite realizar el diagnóstico. Nosotros tuvimos niños con

clínica típica, pero con anticuerpos negativos o con positividad para anticuerpos no patógenos, como el anticuerpo de canales de potasio dependientes de voltaje. No tenemos explicación respecto al tipo de encefalitis que tuvieron estos niños, aunque los signos clínicos y la evolución fueron idénticos a la encefalitis por anticuerpos anti receptor NMDA.

En nuestros pacientes con signología severa no se observó clara relación entre la terapia y el inicio de la recuperación, lo que sí fue evidente en los niños con signología más leve ya descritos anteriormente. El paciente 2 es muy buen ejemplo, pues tuvo lenta recuperación del primer episodio severo de encefalitis, pero mejoró rápidamente en la recidiva, que fue leve y diagnosticada precozmente. En las grandes casuísticas de encefalitis por anticuerpos anti receptor NMDA se mencionan los diferentes tratamientos utilizados sin llegar a conclusiones categóricas respecto a su efectividad, pero sí recomendando su uso, en especial corticoides e inmunoglobulina^{3,4,6}. La observación de que los niños diagnosticados y tratados más precozmente tuvieron una mejoría más rápida nos lleva a considerar que este factor puede ser importante para acortar la duración de los síntomas.

De especial importancia es realizar un seguimiento imagenológico a los pacientes durante 2 años al menos para detectar la posible aparición de tumores ováricos y testiculares.

Conclusiones

La encefalitis subaguda por anticuerpos anti receptor NMDA es una enfermedad no infrecuente en la edad pediátrica, como lo ilustran las diferentes casuísticas incluida la nuestra. A diferencia del adulto, la asociación de esta encefalitis con tumores ováricos y testiculares es rara en los niños, especialmente en los varones.

La detección de los anticuerpos específicos de esta encefalitis es fundamental para confirmar el diagnóstico y ampliar el espectro de tratamientos inmunomoduladores e inmunosupresores de acuerdo con la severidad del caso. Creemos que los estudios funcionales (EEG, SPECT) son importantes para orientar al diagnóstico pues suelen ser los únicos exámenes que resultan alterados y nos dan más argumentos para iniciar el tratamiento antes de tener la confirmación de la encefalitis con la detección de anticuerpos anti receptor NMDA positivos. Esta encefalitis se caracteriza fundamentalmente por disfunción cerebral debida a desbalance de neurotransmisores excitatorios e inhibitorios (a expensas de los excitatorios) y no por inflamación o necrosis del parénquima cerebral como elemento principal, como ocurre en las encefalitis infecciosas y algunas autoinmunes como la encefalomiелitis aguda diseminada.

A pesar de que no tenemos claro el rol de los diferentes tratamientos empleados en los niños con la encefalitis por anticuerpos anti receptor NMDA, sí podemos afirmar que esta enfermedad tiene generalmente un buen pronóstico, aunque los plazos de recuperación puedan ser muy prolongados, incluso superiores a 1 año^{4,6}.

Se necesita más experiencia para determinar el esquema terapéutico ideal que deberá aplicarse a todos los pacientes. Por ahora debemos seguir aplicando el esquema terapéutico

aceptado internacionalmente de medicamentos de primera línea (corticoides, inmunoglobulina, plasmaféresis) especialmente en casos de diagnóstico precoz y de segunda línea en cuadros más refractarios y de curso más crónico (rituximab, ciclofosfamida)^{6,19}.

No recomendamos el uso de neurolépticos por la mala respuesta y riesgo de síndrome neuroléptico maligno^{11,26}.

Finalmente tenemos que esperar nuevos estudios que nos permitan diagnosticar a los niños con anticuerpos anti receptor NMDA negativos que presentan clínica y evolución similares a la encefalitis por anticuerpos anti receptor NMDA.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007;61:25–36.
2. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: Case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2008;12:1091–8.
3. Florance NR, Davis RL, Lam Ch, et al. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol*. 2009;66:11–8.
4. Iizura T, Sakai F, Ide T, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology*. 2008;70:504–11.
5. Dalmau J, Lancaster E, Martínez-Hernández E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. 2011;10:63–74.
6. Titulaer MJ, McKecklen L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: An observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12:157–65.
7. Nokura K, Yamamoto H, Okawara I, et al. Reversible limbic encephalitis caused by ovarian teratoma. *Acta Neurol Scand*. 1997;95:367–73.
8. Prüss H, Dalmau J, Harms L, et al. Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin. *Neurology*. 2010;75:1735–9.
9. Montojo MT, Petit-Pedrol M, Graus F, et al. Espectro clínico y valor diagnóstico de los anticuerpos contra el complejo proteico asociado a los canales de potasio. *Neurología*. 2015;30:295–301.

10. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: A multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:835–44.
11. Pérez E, Ruggieri V, Monges S, et al. Encefalitis aguda mediada por anticuerpos contra el receptor ionotrópico de glutamato activado por N-metil-D-aspartato (NMDAR): Análisis de once casos pediátricos en Argentina. *Medicina (Buenos Aires)*. 2013;73 Supl I:1–9.
12. Sartori M, Sonadini M, Cesaroni E. Paediatric anti N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: The first Italian multicenter case series. *Eu J Ped Neurol*. 2015;19:453–63.
13. Irani SR, Bera K, Waters P, et al. N-methyl-D aspartate antibody encephalitis: Temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain J Neurol*. 2010;133:1655–67.
14. Freri E, Matricardi S, Patrini M, et al. Focal seizures, focal dyskinesias or both? A complex motor phenomenon reveals anti NMDAR encephalitis. *Seizure*. 2015;27:16–8.
15. Barros P, Brito H, Ferreira PC, et al. Resective surgery in the treatment of superrefractory partial status epilepticus secondary to NMDAR antibody encephalitis. *Eur J Ped Neurol*. 2014;18:449–52.
16. Armangue T, Titulaer MJ, Malaga I, et al. Pediatric anti-NMDAR encephalitis: Clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. *J Pediatr*. 2013;162:850–6.
17. Escobar R, Mena F, Erazo R. Movimientos anormales y encefalitis. *Rev Chil Ped*. 1997;68:99–103.
18. Dalmau J, Rosenfeld MR. Autoimmune encephalitis update. *Neuro-Oncology*. 2014;0:1–8.
19. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: A retrospective study. *Lancet Neurol*. 2013;13:167–77.
20. Wuang R, Guan HZ, Ren T, et al. CSF findings in patients with anti-N-methyl-D-aspartate-receptor encephalitis. *Seizure*. 2015;29:137–42.
21. Wang J, Wang K, Wu D, et al. Extreme delta brush guides to the diagnosis of anti-NMDAR encephalitis. *J Neurol Sci*. 2015;353:81–3.
22. Llorens V, Gabilondo I, Gómez-Esteban JC, et al. Abnormal multifocal cerebral blood flow on Tc-99m HMPAO SPECT in a patient with anti-NMDA-receptor encephalitis. *J Neurol*. 2010;257:1568–9.
23. Lagard S, Guedj E. Apport de la tomographie par émission de positons (TEP) cérébrale dans les encéphalites dysimmunitaires. *Rev Chil Pediatr*. 2015;39:279–82.
24. Honnorat J. Therapeutic approaches in antibody-associated central nervous system pathologies. *Rev Neurol (France)*. 2014;170:587–94.
25. Lancaster E. The diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis. *J Clin Neurol*. 2016;12:1–13.
26. Kiani R, Lawden M, Eames P, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis presenting with catatonia and neuroleptic malignant syndrome in patients with intellectual disability and autism. *B J Psych Bull*. 2015;39:32–5.