



ESTUDIO ORIGINAL

Encefalitis autoinmune en pediatría: una revisión sistemática sobre presentación clínica, diagnóstico y tratamiento.

Autoimmune encephalitis in pediatrics: a systematic review on clinical presentation, diagnosis, and treatment.

Sofía Elizabeth Arellano Barahona¹, Bertha Magdalena Estrella Cahueñas²

Recibido: 22/08/2022 Aprobado: 29/09/2023 Publicado: 13/11/2023

CAMBios. 2023, v.22 (2): e842

¹Hospital San Luis de Otavalo, Área de Pediatría. Otavalo-Ecuador.

searellano@uce.edu.ec

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3750-2111>

²Universidad Central del Ecuador, Dirección de Investigación. Quito-Ecuador.

bmestrella@uce.edu.ec

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1444-9824>

Correspondencia autor:

Sofía Elizabeth Arellano Barahona

Cdla Ruminahui. Otavalo-Ecuador.

Código postal: 100450

Teléfono: (593) 995350727

Copyright: ©HECAM

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La Encefalitis Autoinmune es una afección inflamatoria severa del sistema nervioso central mediada por anticuerpos. Su diagnóstico en pediatría es complejo, por lo que ahondar en su cuadro clínico, métodos diagnósticos y tratamiento es relevante. **OBJETIVO.** Establecer el cuadro clínico, el diagnóstico y el tratamiento de la Encefalitis Autoinmune en pacientes menores de 18 años. **MATERIALES Y MÉTODOS.** Revisión sistemática. A través de las bases PubMed, Google Scholar, The Lancet se realizó la búsqueda de artículos publicados en idioma inglés y español (2016-2021), con las siguientes palabras clave: encefalitis autoinmune AND pediatría OR niños AND diagnóstico AND anticuerpos OR tratamiento OR inmunoterapia. La calidad de los estudios se evaluó con la escala NIH Quality Assessment Tools. La heterogeneidad de los datos únicamente permitió el cálculo de las frecuencias de sintomatología, y se hizo una descripción narrativa de los hallazgos. **RESULTADOS.** De un total de 100 artículos, 15 fueron seleccionados. La encefalitis por anticuerpos contra el receptor de N-metil-D-aspartato es la frecuente. Las convulsiones (52.6%), los trastornos del movimiento (45%) y los cambios de la personalidad o conducta (44.4%) forman la sintomatología de presentación clínica de esta afección más frecuente en los niños. El estudio de líquido cefalorraquídeo presentó pleocitosis linfocitaria y aumento de proteínas. El tratamiento con inmunoterapia empírica luego de descartar causas infecciosas o metabólicas es seguro, en comparación a ningún tratamiento. **CONCLUSIÓN.** La encefalitis autoinmune contra receptor de N-metil-D-aspartato es más frecuente en niños, tiene diversidad de presentación clínica, y mejora con inmunoterapia empírica; es necesario mantener una alta sospecha de esta entidad.

Palabras clave: Encefalitis/diagnóstico; Autoinmunidad; Pediatría; Anticuerpos; Inmunoterapia; Encefalitis/tratamiento farmacológico

ABSTRACT

INTRODUCTION. Autoimmune encephalitis is a severe inflammatory disorder of the central nervous system caused by antibodies. Its diagnosis in pediatrics is complex, so it is relevant to deeply analyze its clinical symptoms, diagnostic methods, and treatment. **OBJECTIVE.** To establish the clinical symptoms, diagnosis, and treatment of Autoimmune Encephalitis in patients under 18 years of age. **MATERIALS AND METHODS.** Systematic review. A search for articles published in English and Spanish (2016-2021) was performed through PubMed, Google Scholar, The Lancet databases, with the following keywords: autoimmune encephalitis AND pediatrics OR children OR diagnosis AND antibodies OR treatment OR immunotherapy. The study quality was assessed using the NIH Quality Assessment Tools scale. The heterogeneity of the data only allowed the calculation of the symptom frequencies, and a narrative description of the findings was made. **RESULTS.** Out of 100 articles, 15 were selected. Encephalitis due to antibodies against the N-methyl-D-aspartate receptor is the most frequent. Seizures (52.6%), movement disorders (45%), and personality or behavior changes (44.4%) form the most frequent clinical symptomatology of this condition in children. The cerebrospinal fluid study showed lymphocytic pleocytosis and increased protein. Treatment with empirical immunotherapy after excluding infectious or metabolic causes is safe, compared to any other treatment. **CONCLUSION.** Autoimmune encephalitis against the N-methyl-D-aspartate receptor is more common in children. It has a diverse clinical presentation and improves with empirical immunotherapy; it is necessary to maintain a strong presumption of this condition.

Keywords: Encephalitis/diagnosis; Autoimmunity; Pediatrics; Antibodies; Immunotherapy; Encephalitis/drug therapy.

CAMBios

<https://revistahcam.iesg.gob.ec/index.php/cambios/issue/archive>

e-ISSN: 2661-6947

Periodicidad semestral: flujo continuo

Vol. 22 (2) Jul-Dic 2023

revista.hcam@iesg.gob.ec

DOI: <https://doi.org/10.36015/cambios.v22.n2.2023.842>



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial

INTRODUCCIÓN

La Encefalitis Autoinmune (EA) es una afección inflamatoria severa del sistema nervioso central mediada por anticuerpos¹, que causa importante morbilidad, mortalidad y secuelas neurológicas permanentes en niños a nivel mundial², observándose una prevalencia mayor en mujeres, alrededor de 8:23.

Los tipos de EA reportados con más frecuencia en niños son por anticuerpos contra el receptor de N-metil-D-aspartato (NMDAR)^{3,4}, la glicoproteína oligodendrocitaria de mielina (MOG) y el receptor del ácido glutámico descarboxilasa (GAD)⁴⁻⁶. La encefalitis MDAR tiene una incidencia preponderante que varía entre 1,5 a tres casos por millón de habitantes cada año^{3,7} y, se ha encontrado que puede ser cuatro veces más frecuente en comparación con la encefalitis por virus Herpes, virus de Varicela zoster y virus del Nilo occidental, según el proyecto Encefalitis de California, el que reporta que el 65% de encefalitis anti-NMDAR fue en menores de 18 años⁵.

La EA abarca un grupo amplio de enfermedades cerebrales inflamatorias con la presencia de anticuerpos contra proteínas de la superficie neuronal, canales iónicos y receptores sinápticos⁶⁻⁸ que son causantes de un variado espectro clínico, que a diferencia de los adultos donde la presentación clínica más frecuente es la psicosis y alteraciones del comportamiento, en los niños la sintomatología de la EA es difícil de distinguir de una alteración psiquiátrica primaria³. Las manifestaciones clínicas en los niños son múltiples, entre ellas se encuentran convulsiones, crisis epilépticas, anormalidad en los movimientos, irritabilidad, alteraciones del sueño, y problemas de memoria entre otros^{7,9}.

El diagnóstico de EA en los niños es un verdadero desafío y se retrasa por varios factores inherentes al cuadro clínico y al diagnóstico de laboratorio, así como a las características propias de los niños como los cambios de comportamiento de la edad y la dificultad para describir sus molestias, y el hecho de que no en todos los casos de pacientes con un cuadro clínico de EA se detecta autoanticuerpos en sangre o líquido cefalorraquídeo^{1,6,10}.

El tratamiento de la EA está basado en inmunoterapia con corticoides, recambio plasmático o inmunosupresores, que en gran parte de casos se administra de forma empírica ya que no existen biomarcadores específicos para guiar la terapia y tampoco hay biomarcadores para predecir el resultado a corto o largo plazo³. La eficacia de la inmunoterapia no ha sido evaluada sistemáticamente en otras EA que no sea la EA anti-NMDAR y solo se reportan casos anecdóticos⁷.

El reconocimiento oportuno de la EA y el inicio temprano de su tratamiento contribuyen a mejorar los resultados de los pacientes que la padecen, por lo que esta revisión sistemática profundiza con mayor detalle las características más frecuentes de la presentación clínica, estudios para el diagnóstico y las modalidades de tratamiento existentes en la actualidad.

El Objetivo es establecer el cuadro clínico, el diagnóstico y el tratamiento de la Encefalitis Autoinmune en pacientes menores de 18 años.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio. Se realizó una revisión sistemática siguiendo los lineamientos de la declaración Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)¹¹. El protocolo está disponible en línea¹².

Estrategia de búsqueda. A través de las bases PubMed, Google Scholar, The Lancet, se realizó una búsqueda de artículos sobre Encefalitis Autoinmune en pacientes menores de 18 años publicados desde enero del 2016 hasta abril del 2021, en idioma inglés y español. Se utilizaron las siguientes palabras clave y sus combinaciones (Medical Subject Headings o MeSH): en español encefalitis autoinmune AND pediatría OR niños OR diagnóstico AND anticuerpos OR tratamiento OR inmunoterapia y lo correspondiente en inglés. Se incluyeron estudios de tipo caso control, observacionales, series de casos y referencias citadas en los artículos seleccionados. Se excluyeron revisiones sistemáticas, artículos sobre encefalitis autoinmune de tipo paraneoplásica, estudios donde no se especificaron de manera detallada las características clínicas de presentación de la patología, así como artículos en los que no se pudo definir con claridad la edad de los participantes. El proceso de selección fue realizado por el autor del estudio primero por título, luego por resumen y posteriormente lectura completa de los artículos para seleccionar aquellos que cumplieron los criterios de inclusión, obteniendo los datos requeridos (cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento de EA), que se registraron en una base de datos de Excel. La calidad de los estudios se evaluó con la escala NIH Quality Assessment Tools¹³. Se calificó como buena una puntuación mayor o igual a nueve, regular entre cuatro y ocho puntos y mala una puntuación entre cero y tres puntos. La diversidad de los diseños de los estudios permitió establecer el número total de la población para el cálculo de la frecuencia de los signos y síntomas, de los elementos incluidos en el diagnóstico y el tratamiento. Además, se realizó una síntesis narrativa de los otros hallazgos.

Características de los estudios.

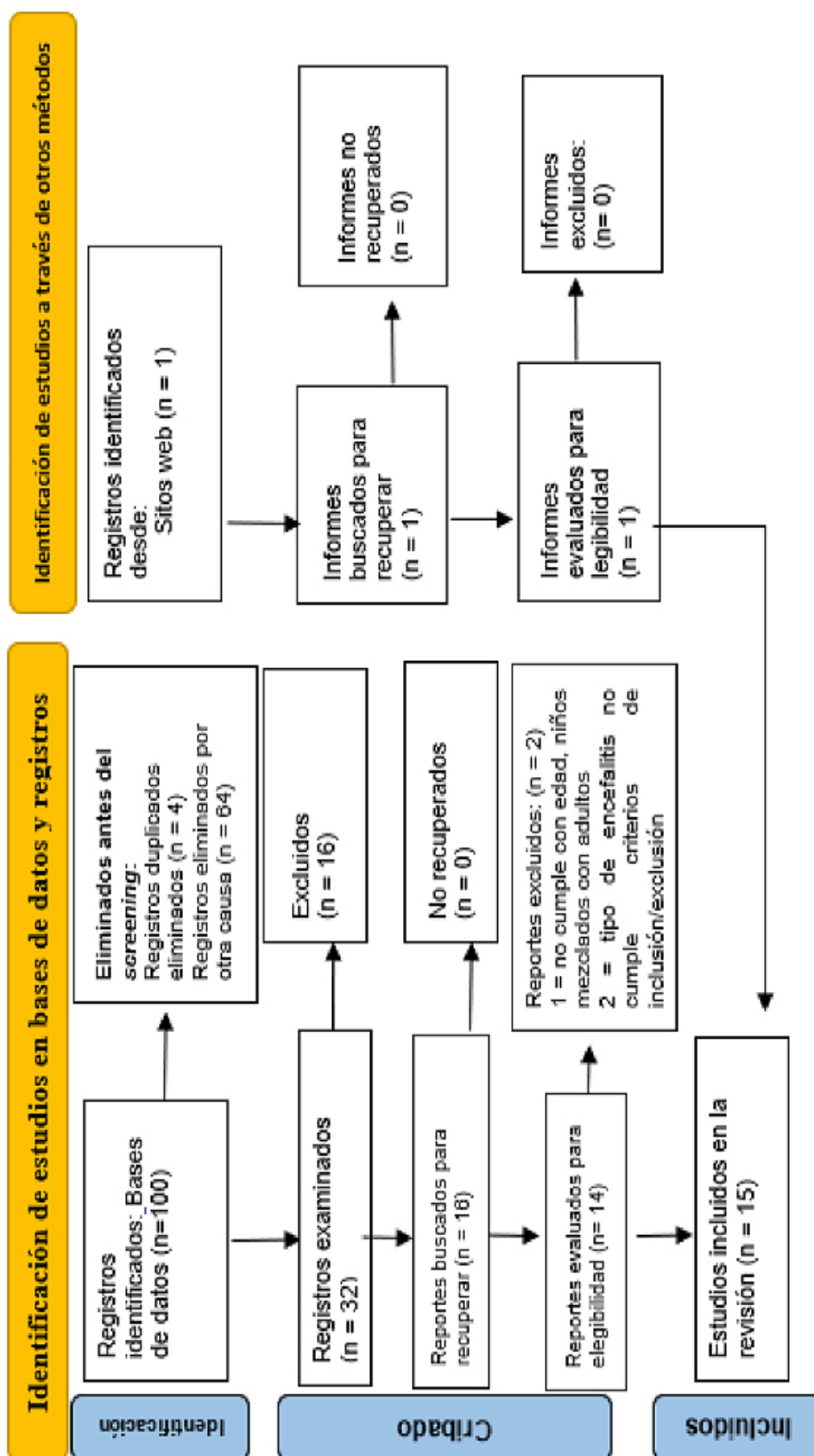
A partir de las bases de datos señaladas previamente se identificaron 100 artículos, de los cuales se eliminaron cuatro por ser artículos duplicados y 82 que no cumplían con todos los criterios de inclusión propuestos. En total se seleccionaron 15 artículos, 14 proveniente de la búsqueda electrónica y uno proveniente de la revisión de citas. Figura 1.

Los estudios se agruparon en tres categorías para la evaluación de la calidad; 11 estudios fueron de cohorte observacional¹⁴⁻²⁴, tres estudios fueron serie de casos²⁵⁻²⁷ y un estudio fue de tipo caso control²⁸. La calidad de los estudios observacionales de cohorte fue calificada como regular, mientras que los de serie de casos y caso control fueron de buena calidad. Anexos 1, 2, 3.

La población concentrada de estos estudios alcanza 433 pacientes, con un rango de seis a 113 pacientes, con predominio de mujeres. En ocho de los estudios seleccionados participaron exclusivamente pacientes con diagnóstico de EA confirmado por laboratorio^{15,17,20,22,24-26, 28} y en los siete estudios restantes, participaron pacientes con sospecha de EA. Tabla 1.

RESULTADOS

Figura 1. Diagrama de flujo, selección de estudios sobre presentación clínica, diagnóstico y tratamiento en Encefalitis Autoinmune.



Fuente. Autores.

Anexo 1. Estudios de cohorte observacional.

HAZ
CLICK
AQUI <https://acortar.link/AI2T9B>

Anexo 2. Estudios serie de casos.

SERIE DE CASOS	¿Se estableció claramente la pregunta u objetivo del estudio?	¿Se describió clara y completamente la población del estudio, incluida una definición de caso?	¿Los casos fueron consecutivos?	¿Eran comparables los sujetos?	¿Se describió claramente la intervención?	¿Se definieron claramente las medidas de resultado, fueron válidas, confiables y se implementaron de manera consistente en todos los participantes del estudio?	¿Fue adecuada la duración del seguimiento?	¿Se describieron bien los métodos estadísticos?	¿Se describieron bien los resultados?
Suthar R., 2016 (25) BUENO	SI	SI	NR	SI	SI	SI	SI	NO	SI
Goenka A., 2017 (26) BUENO	NO	SI	NR	SI	SI	SI	SI	NO	SI
Rutatangwa A., 2020 (27) BUENO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI

Estudios serie de casos. NIH Quality Assessment Tools¹³ Criterio: Sí, No, Otro (CD, NR, NA)*. Clasificación de calidad (buena, regular o mala). Fuente.

Autores

*CD, no se puede determinar; NA, no aplicable; NR, no reportado.

Anexo 3. Estudio caso control.

HAZ
CLICK
AQUI <https://acortar.link/ck3Sa2>

Tabla 1. Características de los estudios.

Autor	Tipo de estudio	Tipo de diagnóstico	(n)	Edad	Sexo
Zhang M, et al ¹⁴	Retrospectivo	Sospechoso	34	0-18 años	H:16/M:18
Granata T, et al ¹⁵	Observacional retrospectivo	Confirmado	18	12,4 años	H:8/M:10
De Bruijn, et al ¹⁶	Observacional	Sospechoso	113	0-18 años	NR
Duan BC, et al ¹⁷	Observacional retrospectivo	Confirmado	21	7 - 18 años	H:7/M:14
Dara V, et al ¹⁸	Estudio Retrospectivo	Sospechoso	18	10 años	H:6/M:12
Sahoo B, et al ¹⁹	Estudio de cohorte	Sospechoso	9	Menores de 18 años	H:5/M:4
Yang S, et al ²⁰	Observacional retrospectivo	Confirmado	51	0-16 años	H:21/M:30
Kim SY, et al ²¹	Transversal retrospectivo	Sospechoso	22	0-16 años	H:10/M:12
Sai Y, et al ²²	Retrospectivo	Confirmado	23	5 meses-13 años	H:10/M:13
Lee S, et al ²³	Observacional retrospectivo	Sospechoso	46	Menores de 18 años	H:22/M:24
Pérez E, et al ²⁴	Retrospectivo longitudinal	Confirmado	11	2,5-12.9 años	H:4/M:7
Suthar R, et al ²⁵	Serie de casos retrospectiva	Confirmado	6	4,5-9 años	H:3/M:3
Goenka A, et al ²⁶	Serie de casos retrospectiva	Confirmado	12	5 meses -17 años	H:6/M:6
Rutatangwa A, et al ²⁷	Serie de casos retrospectiva	Sospechoso	11	1-17 años	H:8/M:3
Bartels F, et al ²⁸	Caso control	Confirmado	38	1-18 años	NR

Fuente. Base de datos de la investigación. Elaborado por: Autores.

Pese a que todos los estudios se realizaron en pacientes menores de 18 años, no se pudo clasificar el cuadro clínico por edades, debido a la heterogeneidad en el reporte de la edad de la población incluida en cada estudio. Tabla 1

Características clínicas de Encefalitis Autoinmune.

En la Figura 2 se presenta las características clínicas de AE. Los síntomas clínicos más frecuentes fueron, convulsiones (52.6%), trastornos del movimiento (45%), cambios de personalidad o conducta anormal (41.8%). En un estudio se reportó estado epiléptico superrefractario en el 44.4% (4/9) de pacientes¹⁹.

Los trastornos del movimiento encontrados en la mayoría de los estudios fueron, discinesia oro-lingual-facial caracterizada por succión sostenida y repetitiva, chasquidos, muecas, protrusión de la lengua, abrir y cerrar la mandíbula^{15,20,21,25,26}, movimientos hipercinéticos (coreoatetosis), temblor, catatonía, bradicinesia, balismo, distonía con contracciones musculares que generaron posturas anormales que pudieron llegar al opistótonos, así como movimientos estereotipados simples y complejos^{15,17}. En un estudio se encontró que los movimientos hipercinéticos de la coreoatetosis fueron más comunes en los pacientes menores de 10 años y los movimientos hipocinéticos de catatonía y bradicinesia fueron más comunes en pacientes mayores de 10 años¹⁷.

En los cambios de personalidad o conducta anormal se destacan la ansiedad, estado de ánimo deprimido, rabietas y conducta inapropiada, se menciona además trastornos del ritmo de sueño vigilia^{15,25}.

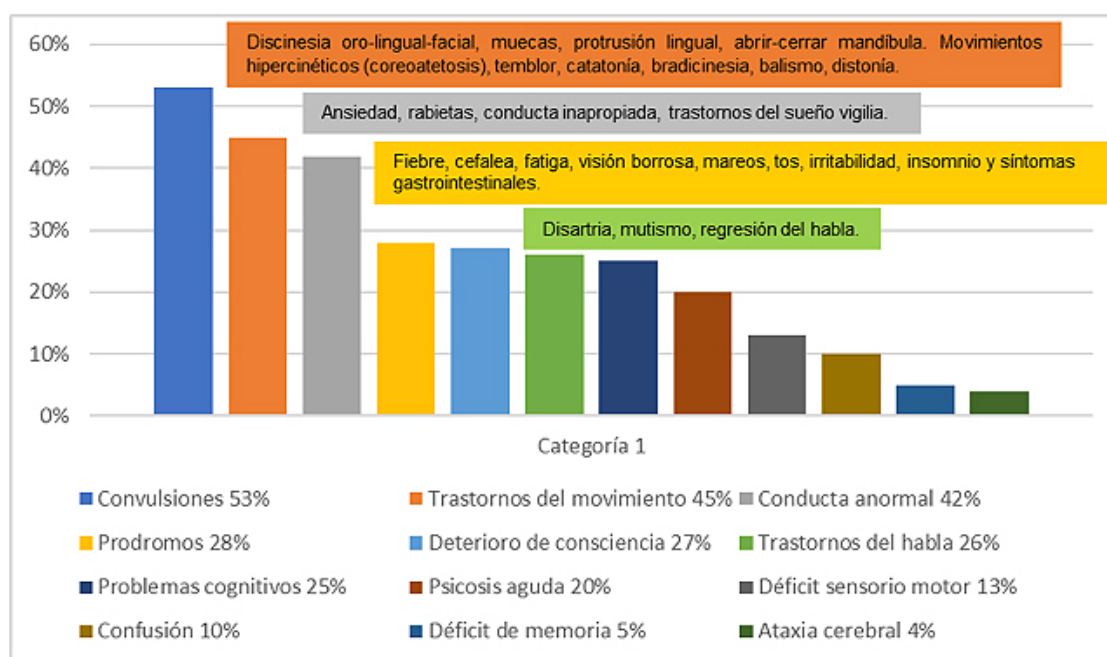
Pese a que en varios estudios no se hace referencia a la presencia de pródromos, se encontró que los síntomas prodrómicos más frecuentes fueron fiebre, cefalea, fatiga, visión borrosa, mareos, tos, irritabilidad, insomnio y síntomas gastrointestinales^{16,18,20,24,26}.

Se realizó la valoración del estado de consciencia por medio de la Escala de Coma de Glasgow y se reportó deterioro de consciencia en el 26,7%, que en pocos casos llevaron al coma requiriendo terapia intensiva^{20,22}. Entre los trastornos del habla más prominentes se observó disartria, mutismo, regresión del habla (25.8%) y problemas cognitivos (24.7%) como voz susurrada ininteligible y ecolalia¹⁵.

La psicosis aguda se caracterizó por la presencia de uno a más de los siguientes síntomas; alucinaciones, catatonía, alteraciones de la conducta como pensamientos paranoides, delirios, llanto inconsolable, berrinches. El cuadro de psicosis aguda se ve con mayor frecuencia a mayor edad del paciente, siendo más común en adolescentes^{15,26}.

Otras alteraciones menos frecuentes fueron el déficit sensorio motor (13%), confusión (10%), déficit de memoria (5%) y ataxia cerebelar (4%). La asociación a tumores fue solo con teratoma ovario presente en adolescentes en 2 estudios^{17,26}.

Figura 2. Características clínicas de presentación de la Encefalitis autoinmune en niños.



Fuente. Base de datos de la investigación. Elaborado por el autor.

Diagnóstico de Encefalitis Autoinmune.

En cuanto al diagnóstico, en 13 de los 15 estudios analizados^{14,16,18-28} se reportaron alteraciones en el LCR con una alta frecuencia de signos inflamatorios como pleocitosis linfocitaria (glóbulos blancos >5/mm³), aumento de proteínas (>45 mg/dL) en ocho de los 13 estudios y, solo en cuatro estudios se reportó la presencia de bandas oligoclonales, debido a que dicho examen no estuvo disponible de forma rutinaria^{18,23,27,28}.

La detección de anticuerpos específicos se describió indistintamente de su procedencia sea en LCR o en suero. En la totalidad de los estudios seleccionados el tipo de encefalitis detectada fue por anticuerpos Anti-NMDAR, solo en cuatro estudios se reportaron casos de pacientes con anticuerpos distintos a este tipo de encefalitis, siendo la EA por anticuerpos del canal de potasio dependiente de voltaje la más frecuente en estos pacientes. Tabla 2.

Tabla 2. Anticuerpos detectados en Encefalitis Autoinmune en niños.

Anticuerpos	Pacientes (%)
Anti - AMPA / LGI1	1/113 (0,88%)
Anti - CASPr2	1/22 (4,5%)
Anti - GFAP	1/11 (9%)
Anti - VGKC	1/9 (11%)

Fuente. Base de datos de la investigación. Elaborado por el autor.

En todos los estudios con excepción de dos^{15,17}, se reportaron los hallazgos de resonancia magnética de los pacientes tanto sospechosos como confirmados de EA. Las alteraciones reportadas

fueron hiperintensidades o hipointensidades bilaterales asimétricas, que pueden extenderse a ganglios basales o lóbulos temporales mesiales y giros parahipocampales o estructuras límbicas con características desmielinizantes en imágenes ponderadas en T2 y FLAIR^{14,16,18,25,28}, anomalías inespecíficas^{21,25} y en un estudio se detectaron alteraciones que no se catalogaron como pertenecientes al proceso de EA, sino que fueron causadas como secuelas de infección previa por Herpes virus²⁶. Tabla 3.

Con respecto al electroencefalograma, los hallazgos patológicos evidenciados fueron descargas epileptiformes, enlentecimiento generalizado o focal, motor o no motor^{14,15,18,23,26}, patrón de cepillo delta extremo característico de la encefalitis Anti-NMDAR²⁶. En un estudio se reportó enlentecimiento difuso y descargas epileptiformes, aunque, en la cohorte de pacientes no se detectaron anticuerpos²⁰. Tabla 4.

Tratamiento de Encefalitis Autoinmune.

El tratamiento de primera línea utilizado en todos los estudios analizados fue la inmunoterapia escalonada con esteroides, inmunoglobulina endovenosa y recambio plasmático, solos o en combinaciones entre sí a criterio clínico del especialista. En todos los estudios se utilizó Metilprednisolona como corticoide, excepto en uno donde se usó Dexametasona a altas dosis y/o Metilprednisolona²³. El uso de Metilprednisolona fue en pulsos diarios por alrededor de tres a cinco días, seguido en algunos casos de dosis oral diaria de Prednisolona. El recambio plasmático se reservó para pacientes con mala respuesta a corticoides e inmunoglobulina. En la mayoría de estudios se obtuvo una buena respuesta al tratamiento sin necesidad de recambio plasmático o con un mínimo de pacientes que lo requirieron (6%-19%)^{15,23,25}, Tabla 5. En un solo estudio, se reportó

Tabla 3. Hallazgos patológicos de Resonancia magnética en niños con EA

Tipo encefalitis por anticuerpo	Hallazgos	Pacientes (%)
Anti-NMDAR	Hiperintensidades de los ganglios basales bilaterales o de la materia blanca frontal y frontoparietal o en regiones corticales en T2W y en FLAIR o hipointensidades en T2W.	105/340 (31%)
Anti-NMDAR Anti- AMP Anti - LGII	Hiperintensidades en ambos hipocampos que se extienden a los lóbulos temporales mesiales y giros parahipocampales, características desmielinizantes.	34/113 (30%)
Anti-NMDAR Anti - VGKC	Hiperintensidades en T2.	2/9 (22%)
Anti-NMDAR Anti - CASPr2	Alteraciones inespecíficas en ambos anticuerpos.	2/22 (9%)
Anti-NMDAR Anti - GFAP	Hiperintensidades en regiones corticales, subcorticales y cerebelosas.	3/11 (27%)

Fuente. Base de datos de la investigación. Elaborado por: Autores.

mejoría espontánea en dos pacientes que no requirieron tratamiento medicamentoso²⁷.

El tratamiento de segunda línea se reserva para pacientes que presentan mala respuesta al tratamiento de primera línea o para recaídas. En la segunda línea de tratamiento se utilizó infusiones semanales de tres a cuatro ciclos con Rituximab y/o Ciclofosfamida como terapia más utilizada. Hubo menciones de uso de Mifofenolato de mofetilo o Azatioprina, pero no se pudo establecer especificaciones de número de pacientes y resultados.

Con respecto al uso de tratamiento de segunda línea, se observó que entre el 11% al 30% de los pacientes necesitaron tratamiento con Rituximab o Ciclofosfamida, Tabla 5.

DISCUSIÓN.

La presentación clínica y la gravedad de la EA en la edad pediátrica es variable, con un amplio espectro de manifestaciones que pueden ser leves o requerir ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

En esta revisión sistemática se evidenció que en pacientes pediátricos existe predominio de padecer EA en el sexo femenino (55%), similar a la presentación en adultos donde la mayoría de los casos es en mujeres. Además, en niños es excepcional la asociación con tumores, lo que contrasta con la edad adulta donde la mayoría de casos se asocian con la presencia de teratoma de ovario^{29,30}.

Tabla 4. Hallazgos patológicos de Electroencefalograma

Tipo de encefalitis por anticuerpos	Hallazgos	Pacientes (%)
Anti-NMDAR	Anomalías inespecíficas de fondo, trazado desorganizado, ondas lentas delta difusas simétricas o asimétricas. Descargas epileptiformes focales motoras o no motoras y/o multifocales de uno o ambos hemisferios, enlentecimiento generalizado y focal.	119/184 (65%)
Anti - NMDAR Anti - VGKC	Desaceleración de fondo.	4/9 (44%)
Anti - NMDAR Anti - CASPr2	Desaceleración generalizada de la actividad de fondo	7/22 (38%)
Anti - NMDAR Anti - GFAP	Enlentecimiento difuso y/o focal, descargas epileptiformes.	8/11 (73%)

Fuente. Base de datos de la investigación. Elaborado por: Autores.

Tabla 5. Tratamiento de primera y segunda línea

Tipo de encefalitis	Pacientes	Corticoide	Inmunoglobulina	Plasmaféresis	Rituximab	Ciclofosfamida
Anti-NMDAR	222	205	198	24	63	29
Anti-NMDAR VGKC	9	9	9	1	4	0
Anti-NMDAR/ CASPr2	22	20	21	2	4	0
Anti-NMDAR/ GFAP	11	8	8	1	7	1
TOTAL	264	242(92%)	236 (89%)	28 (11%)	78 (30%)	30 (11%)

Fuente. Base de datos de la investigación. Elaborado por: Autores

Según los estudios analizados las manifestaciones clínicas de la EA más frecuentes en pediatría son las alteraciones del sistema nervioso central (convulsiones y trastornos del movimiento) y cambios de conducta, que difieren de las presentadas en adultos, en los que la alteración conductual y la psicosis predominan^{7,31}, probablemente porque la evolución de los circuitos neuronales, la mielinización y la cantidad de neuroreceptores depende del grado de madurez alcanzado en cada etapa del desarrollo⁶.

Guasp M, Dalmau J, pioneros en el estudio de EA, reportaron que en la EA independientemente de la edad, se puede observar trastornos del lenguaje verbal y un cuadro prodrómico pseudo-viral con cefalea o fiebre que evoluciona hacia un síndrome que recuerda al provocado por fármacos antagonistas del NMDAR como la ketamina o la fenciclidina (síntomas psiquiátricos)³², lo que contrasta con los hallazgos de éste estudio que demostró un cuadro prodrómico florido en niños (fiebre, cefalea, síntomas gastrointestinales, irritabilidad, entre otros), mientras que las convulsiones (53%), trastornos del movimiento (45%) y cambios de conducta (42%) son las tres presentaciones clínicas más frecuentes encontradas. En suma, al ser la sintomatología de la EA muy variada, debe existir una alta sospecha clínica de la enfermedad ante un paciente en edad pediátrica que debuta con convulsiones, trastornos del movimiento o cambios de conducta.

Los criterios diagnósticos de EA en adultos fueron detallados por Graus F, en el 2016. Conforme pasa el tiempo varios autores han contribuido a su actualización para proponer criterios provisionales en niños. Actualmente se habla de EA pediátrica probable con anticuerpos negativos y EA pediátrica positiva con anticuerpos definidos⁶. De hecho, estos criterios concuerdan con los hallazgos de esta revisión, en la que el diagnóstico de EA fue clínico en el 58% de pacientes porque no tuvieron anticuerpos detectables en suero o en LCR. Por tanto, se puede concluir que el diagnóstico de la EA en pediatría no depende de la presencia de anticuerpos.

En esta revisión la EA Anti-NMDAR fue una constante en la edad pediátrica, evidenciando que los demás tipos de EA son ocasionales, no obstante, se pudo observar que la EA por la proteína 1 inactivada por glioma rica en leucina (LGI1) y por proteína 1 anti- α -amino-3-hidroxi-5-metil-4 isoxazolpropiónico (AMPA) son la segunda causa más frecuente en contraste con lo referido por Van Sonderen et al., quienes refieren que la EA por LGI1 suele presentarse entre los 50 a 70 años de edad, pero esta diferencia en la edad aún no está del todo clara por que se desconocen los mecanismos específicos de los efectos de los anticuerpos del paciente contra proteínas LGI1 y AMPA³³.

En la actualidad el tratamiento de la EA se basa en la inmunoterapia escalonada y es necesaria una mejor comprensión de la neurobiología e inmunología de la encefalitis para desarrollar nuevos tratamientos y lograr mejores resultados³. Según los estudios analizados el 77% de los pacientes respondió favorablemente al tratamiento existente de primera línea, una minoría requirió tratamiento de segunda línea y se evidenció que la recuperación espontánea sin tratamiento medicamentoso fue excepcional, además, no se observaron efectos adversos producto del

tratamiento. Estos hallazgos permiten concluir que administrar tratamiento con inmunoterapia empírica es de utilidad.

CONCLUSIONES

La EA en la edad pediátrica es una afección inflamatoria severa del sistema nervioso central mediada principalmente por anticuerpos Anti-NMDAR y en menor frecuencia por anticuerpos AMPA y LGI1, con mayor susceptibilidad de presentación en el sexo femenino. Las características clínicas en la edad pediátrica son múltiples y diversas y, un elevado número de casos tienen resultados de laboratorio negativos, por lo que ante la presencia de signos neurológicos es necesario mantener una alta sospecha de EA. El tratamiento oportuno con inmunoterapia sin esperar resultados de detección de anticuerpos mejora la evolución de los pacientes.

ABREVIATURAS

EA: Encefalitis Autoinmune; H: Hombres; M: Mujeres; NIH: National Institute of Health; NR: No reporta; Anti-NMDAR: anti receptor N-metil-D-aspartato; AMPA: proteína 1 anti- α -amino-3-hidroxi-5-metil-4 isoxazolpropiónico; VGKC: canal de potasio dependiente de voltaje; LGI1: proteína 1 inactivada por glioma rica en leucina; CASPr2: Anti proteína similar a la contactina 2; GFAP: Anti proteína ácida fibrilar glial; T2W: imágenes ponderadas en T2; FLAIR: imágenes de recuperación de inversión atenuada por líquido.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

SA: Concepción y diseño del estudio, recolección de datos, obtención de resultados, análisis e interpretación de datos y redacción del manuscrito. BE: contribución al texto, supervisión, edición y revisión crítica del manuscrito. Aprobación de su versión final. Asesoría estadística.

DISPONIBILIDAD DE DATOS Y MATERIALES

Se utilizaron recursos bibliográficos de uso libre y limitado. La información recolectada está disponible bajo requisición al autor principal.

CONSENTIMIENTO PARA PUBLICACIÓN

La publicación fue aprobada por el Comité de Política Editorial de la Revista Médico Científica CAMBIOS del HECAM en Acta 004 del 29 de septiembre del 2023.

FINANCIAMIENTO

Se trabajó con fondos propios del autor del artículo.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores reportan no tener ningún conflicto de interés, personal, financiero, intelectual, económico y de interés corporativo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mooneyham GC, Ferrafiat V, Stolte E, Fuchs DC, Cohen D. Developing consensus in the assessment and treatment pathways for autoimmune encephalitis in child and adolescent psychiatry. *Front Psychiatry* [Internet]. 2021;12:638901. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2021.638901>

2. Kumar R. Understanding and managing acute encephalitis. F1000Res [Internet]. 2020;9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.20634.1>
3. Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, Radosevic M, Mananara F, Leypoldt F, et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol* [Internet]. 2019;18(11):1045–57. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30244-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30244-3)
4. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* [Internet]. 2016;15(4):391–404. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9)
5. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, Tilley DH, Glaser CA. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in Young individuals enrolled in the California Encephalitis Project. *Clin Infect Dis*. 2012 Abr; 54(7): 899–904. doi: 10.1093/cid/cir1038. Epub 2012 Ene 26. PMID: 22281844; PMCID: PMC3297648. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22281844/>
6. 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. doi: 10.1212/NXI.0000000000000663. Erratum in: *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020 Apr 15;7(4): PMID: 31953309; PMCID: PMC7051207.
7. Guasp M, Arino H, Dalmau J. Encefalitis autoinmunes. *Rev Neurol*. 2018; 66(s02): S1–6 PMID: 29876905. Disponible en: <https://neurologia.com/articulo/2018168>
8. Esposito S, Principi N, Calabresi P, Rigante D. An evolving redefinition of autoimmune encephalitis. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2019;18(2):155–63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2018.08.009>
9. Goodfellow JA, Mackay GA. Autoimmune encephalitis. *J R Coll Physicians Edinb* [Internet]. 2019;49(4):287–94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4997/JRCPE.2019.407>
10. Cellucci T, Van Mater H, Graus F, Muscal E, Gallentine W, Klein-Gitelman MS, et al. Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* [Internet]. 2020;7(2):e663. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1212/NXI.0000000000000663>
11. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* [Internet]. 2015; 4(1):1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25554246/>
12. Arellano S. Encefalitis autoinmune en pediatría: Una revisión sistemática sobre presentación clínica, diagnóstico y tratamiento. Universidad Central del Ecuador. Disponible en https://repositorio.uce.edu.ec/archivos/mrpallasco/Protocolos-estudiantes_BE/PRISMA_ENCEFALITIS_AUTOINMUNE_EN_PEDIATRIA-SOFIA_ARELLANO.pdf
13. Zeng X, Zhang Y, Kwong JSW, Zhang C, Li S, Sun F, et al. The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: a systematic review: Methodological quality assessment tools. *J Evid Based Med* [Internet]. 2015;8 (1):2–10. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jebm.12141>
14. Zhang M, Li W, Zhou S, Zhou Y, Yang H, Yu L, et al. Clinical features, treatment, and outcomes among chinese children with anti-methyl-D-aspartate receptor (anti-NMDAR) encephalitis. *Front Neurol* [Internet]. 2019;10:596. doi: 10.3389/fneur.2019.00596. PMID: 31244759; PMCID: PMC6562280. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6562280/>
15. Granata T, Matricardi S, Ragona F, Freri E, Zibordi F, Andreotta F, et al. Pediatric NMDAR encephalitis: A single center observation study with a closer look at movement disorders. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2018;22(2):301–7. PMID: 29396169. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29396169/>
16. de Bruijn MAAM, Bruijstens AL, Bastiaansen AEM, van Sonderen A, Schreurs MWJ, Sillevius Smitt PAE, et al. Pediatric autoimmune encephalitis: Recognition and diagnosis: Recognition and diagnosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* [Internet]. 2020;7(3):e682. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1212/NXI.0000000000000682>
17. Duan B-C, Weng W-C, Lin K-L, Wong LC, Li S-T, Hsu M-H, et al. Variations of movement disorders in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A nationwide study in Taiwan: A nationwide study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016; 95(37): e4365. PMID: 27631202; PMCID: PMC5402545. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27631202/>
18. Albert DV, Pluto CP, Weber A, Vidaurre J, Barbar-Smiley F, Aziz RA, et al. Bethanie Morgan-Followell, Utility of neurodiagnostic studies in the diagnosis of autoimmune encephalitis in children. *Pediatric neurology*. 2016; 55:37–45. PMID: 26724889. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26724889/>
19. Sahoo B, Jain MK, Mishra R, Patnaik S. Dilemmas and challenges in treating seronegative autoimmune encephalitis in Indian children. *Indian J Crit Care Med* [Internet]. 2018; 22(12): 875–8. PMID: 30662228; PMCID: PMC6311983. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30662228/>
20. Yang S, Yang L, Liao H, Chen M, Feng M, Liu S, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of children with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Front Pediatr* [Internet]. 2021; 9: 605042. PMID: 33968840; PMCID: PMC8100243. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8100243/>
21. Kim SY, Choi SA, Ryu HW, Kim H, Lim BC, Hwang H, et al. Screening autoimmune anti-neuronal antibodies in pediatric patients with suspected autoimmune encephalitis. *J Epilepsy Res* [Internet]. 2014;4(2):55–61. PMID: 25625089; PMCID: PMC4295054. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25625089/>
22. Sai Y, Zhang X, Feng M, Tang J, Liao H, Tan L. Clinical diagnosis and treatment of pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A single center retrospective study. *Exp Ther Med* [Internet]. Aug 2018; 16 (2): 1442–1448. PMID: 30112069; PMCID: PMC6090419. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6090419/>
23. Lee S, Kim HD, Lee JS, Kang HC, Kim SH. Clinical features and treatment outcomes of seronegative pediatric autoimmune encephalitis. *J Clin Neurol* [Internet]. 2021;17(2):300–6. PMID: 33835752; PMCID:

- PMC8053533. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33835752/>
24. Pérez E, Ruggieri V, Monges S, Loos M, Caraballo R, Yerga A, et al. Acute encephalitis anti-ionotropic glutamate receptor activated N-methyl-D-aspartate (NMDAR): analysis of eleven pediatric cases in Argentina (Benito Yelín Award). *Medicina (B Aires)*. 2013; 73 Suppl 1:1–9. PMID: 24072045. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24072045/>
25. Suthar R, Saini AG, Sankhyan N, Sahu JK, Singhi P. Childhood anti-NMDA receptor encephalitis. *Indian J Pediatr [Internet]*. 2016; 83(7):628–33. PMID: 26801499. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26801499/>
26. Goenka A, Jain V, Nariai H, Spiro A, Steinschneider M. Extended clinical spectrum of anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis in children: A case series. *Pediatr Neurol [Internet]*. Jul 2017; 72:51–5. PMID: 28506503. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28506503/>
27. Rutatangwa A, Mittal N, Francisco C, Nash K, Waubant E. Autoimmune encephalitis in children: A case series at a tertiary care center. *J Child Neurol [Internet]*. 2020; 35(9): 591-9. PMID: 32458722. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32458722/>
28. Bartels F, Krohn S, Nikolaus M, Johannsen J, Wickström R, Schimmel M, et al. Clinical and magnetic resonance imaging outcome predictors in pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol [Internet]*. 2020; 88(1):148–59. PMID: 32314416. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32314416/>
29. Dale RC, Gorman MP, Lim M. Autoimmune encephalitis in children: clinical phenomenology, therapeutics, and emerging challenges. *Curr Opin Neurol [Internet]*. 2017;30(3): 334–44. doi: 10.1097/WCO.0000000000000443. PMID: 28234797. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/WCO.0000000000000443>
30. Li Q, Fu N, Han Y, Qin J. Pediatric autoimmune encephalitis and its relationship with infection. *Pediatr Neurol [Internet]*. 2021;120: 27–32. doi: 10.1016/j.pediatr-neurol.2021.04.001. Epub 2021 Abr 7. PMID: 33964702. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatr-neurol.2021.04.001>
31. Restrepo-Martínez M, Espinola-Nadurille M, López-Hernández JC, Martínez V, Téllez-Martínez JA, Bustamante-Gómez PA, et al. Aspectos neuropsiquiátricos de la encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA. *Rev Alerg Mex [Internet]*. 2021;68(4):251–63. doi: 10.29262/ram.v68i4.953. PMID: 34904561. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.29262/ram.v68i4.953>
32. Guasp M, Dalmau J. Encefalitis por anticuerpos contra el receptor de NMDA. *Med Clin (Barc) [Internet]*. 2018;151(2):71–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2017.10.015>
33. van Sonderen A, Petit-Pedrol M, Dalmau J, Titulaer MJ. The value of LGI1, Caspr2 and voltage-gated potassium channel antibodies in encephalitis. *Nat Rev Neurol [Internet]*. 2017;13(5):290–301. doi: 10.1038/nrneurol.2017.43. Epub 2017 Abr 18. PMID: 28418022. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2017.43>