

Encefalitis por Anticuerpos contra el Receptor N-metil D-aspartato (NMDAR) en Pediatría. Reporte de caso y revisión de la literatura

Encephalitis associated with antibodies against the N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) in pediatrics. Case report

Diana Vanessa Suárez (1), Juan Pablo Rojas H. (2), Gastón E. Castillo C (3), Edward Díaz J. (2), Francisco Javier Montero R (2)

RESUMEN

La Encefalitis por Anticuerpos contra el Receptor N-metil D-aspartato (NMDAR) es un trastorno grave con una presentación inicial puramente neuropsiquiátrica, que evoluciona hacia una encefalopatía severa, y es acompañado por movimientos involuntarios, convulsiones e inestabilidad autonómica; el curso de la enfermedad usualmente se prolonga y necesita tratamiento inmunomodulador agresivo.

Se describe el caso de un paciente de 5 años con diagnóstico de Encefalitis por Anticuerpos contra el Receptor N-metil D-aspartato (NMDAR), manejado con tratamiento inmunomodulador, logrando así control y no progreso de enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Encefalitis autoinmune, encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA (DECS).

SUMMARY

Anti-NMDA receptor encephalitis is a severe disorder with a dramatic clinical presentation, often showing a purely initial neuropsychiatric phase, and evolving into a severe encephalopathy accompanied by involuntary movements, seizures and autonomic instability; the disease course is typically prolonged and needs intensive care treatment.

We report the case of a 5-year-old child, diagnosed with Anti-NMDA receptor encephalitis with immune modulatory therapy.

KEY WORDS. Autoimmune encephalitis, anti-nmda receptor encephalitis (MeSH).

INTRODUCCIÓN

La encefalitis asociada a anticuerpos contra el receptor de N-metil-D-aspartato (NMDAR) es una patología neurológica autoinmune que se describe cada vez con mayor frecuencia en la población infantil (1). Es un síndrome paraneoplásico autoinmune que puede ocurrir con o sin asociación a un tumor (2). Las características clínicas fueron inicialmente descritas en 1997 en una mujer de 19 años con encefalitis límbica, quien presentó mejoría después de remover un teratoma de ovario (2).

En el año 2007 Dalmau et. al. (3), publicaron el primer artículo sobre 12 casos de encefalitis asociada a anticuerpos contra NMDAR; este grupo identificó los auto antígenos diana de los anticuerpos, que son heterómeros que contienen subunidades NR1 y NR2 del NMDAR, también expresados por los tumores asociados, que en este caso eran teratomas de ovario (3).

El NMDAR es un receptor de membrana celular con funciones críticas en la transmisión sináptica y la plasticidad neuronal. El ataque inmunológico a este receptor produce un cuadro clínico característico con síntomas que afectan a

(1) Residente de Pediatría. Universidad Libre Seccional Cali. Fundación Clínica Infantil Club Noel, Cali – Colombia.

(2) Pediatra. Docente Universidad Javeriana Cali. Fundación Clínica Infantil Club Noel, Cali – Colombia

(3) Pediatra Intensivista. Docente Universidad Libre Seccional Cali. Fundación Clínica Infantil Club Noel, Cali – Colombia.

varios sistemas y se desarrollan en fases de una manera predecible (4). Este desorden ha sido descrito en pacientes de todas las edades, pero es más común en mujeres jóvenes (5).

El propósito de este artículo es realizar la presentación de un caso y revisión de la literatura existente sobre el tema.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de sexo masculino, de 5 años de edad, de raza negra, procedente del municipio de Buenaventura, en la costa pacífica Colombiana, sin antecedentes personales patológicos. Inicia con cuadro clínico de 20 días de evolución que consiste en parestesias en el miembro inferior derecho, generando inestabilidad para la marcha y caída. Este estadio es seguido por crisis de ausencia y posteriores crisis convulsivas generalizadas tónico clónicas, lo que motivó su hospitalización.

Durante su estancia hospitalaria, el paciente presenta múltiples episodios de movimientos involuntarios en el hemicuerpo derecho que se tornan constantes y progresivos, dificultad para la comprensión y cambios en el comportamiento. Es valorado por neurología pediátrica, considerando posible Corea de Sydeham, con diagnóstico diferencial de Enfermedad Cerebrovascular (ECV) de tipo isquémico.

En las ayudas diagnósticas de ingreso resultaron normales los siguientes exámenes: punción lumbar descartando neuroinfección; ecocardiograma bidimensional modo M doppler color, solicitado para descartar posible cardiopatía asociada presencia de trombos o alteración en las válvulas ante la sospecha de fiebre reumática; el electroencefalograma durante vigilia, sueño y al despertar no reportó focos epileptogénicos; tomografía axial cerebral simple y contrastada sin evidencia de lesiones isquémicas, hemorrágicas o hidrocefalia. Hemograma normal, PCR 5 mg/dl velocidad de eritrosedimentación (VSG) 30 mm/h, electrolitos normales, glicemia 100 mg/dl y drepanocitosis negativos. Los Anticuerpos Antistreptolisina (ASTO) 400 U/ml, el cultivo faríngeo fue positivo para *Streptococo Viridans*.

Al quinto día de su estancia hospitalaria, el paciente presentó convulsión focal compleja versiva motora de 10 minutos de duración con post ictal de 5 minutos. Se inició tratamiento con anticonvulsivantes (Fenitoína a 15 mg/kg/día impregnación y Ácido valproico a 30 mg/kg/día), manejo antibiótico con penicilina benzatínica. Sin embargo, posteriormente presenta en dos ocasiones episodios de chupeteo y pestañeo de 3 minutos de duración, con movimientos tónicos de flexión en antebrazo derecho y miembro inferior derecho asociado a cambios en el comportamiento consistentes en agresividad y no obedecía a órdenes.

Se solicitaron Anticuerpos Antinucleares (ANAS), prueba rápida para Virus de Inmunodeficiencia Humana

(VIH) con resultados negativos, serología (VDRL): no reactiva. Ante la persistencia del cuadro clínico y la sospecha de evento psicótico fue valorado por psiquiatría infantil, que descartó cuadro secundario a psicosis u otro cuadro de origen psiquiátrico, incrementó la dosis de ácido valproico (de (dosis inicial a 30 mg/kg/día a 40 mg/kg/día) y se inició clobazam (1mg/kg/día).

Trece días después de la hospitalización y ante el deterioro clínico del paciente consistente en mayor agresividad, el aumento de episodios de alucinaciones, incoordinación de los movimientos, se consideró cuadro sugestivo de crisis temporales y sospecha de encefalitis.

Se tomaron nuevas ayudas diagnósticas con resultados dentro de límites normales: estudio completo de líquido cefalorraquídeo (coloración de gram, citoquímico y cultivo), VDRL y Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) para Virus Herpes Zoster. Sin embargo, la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) Cerebral con gadolinio mostró esclerosis mesial temporal derecha.

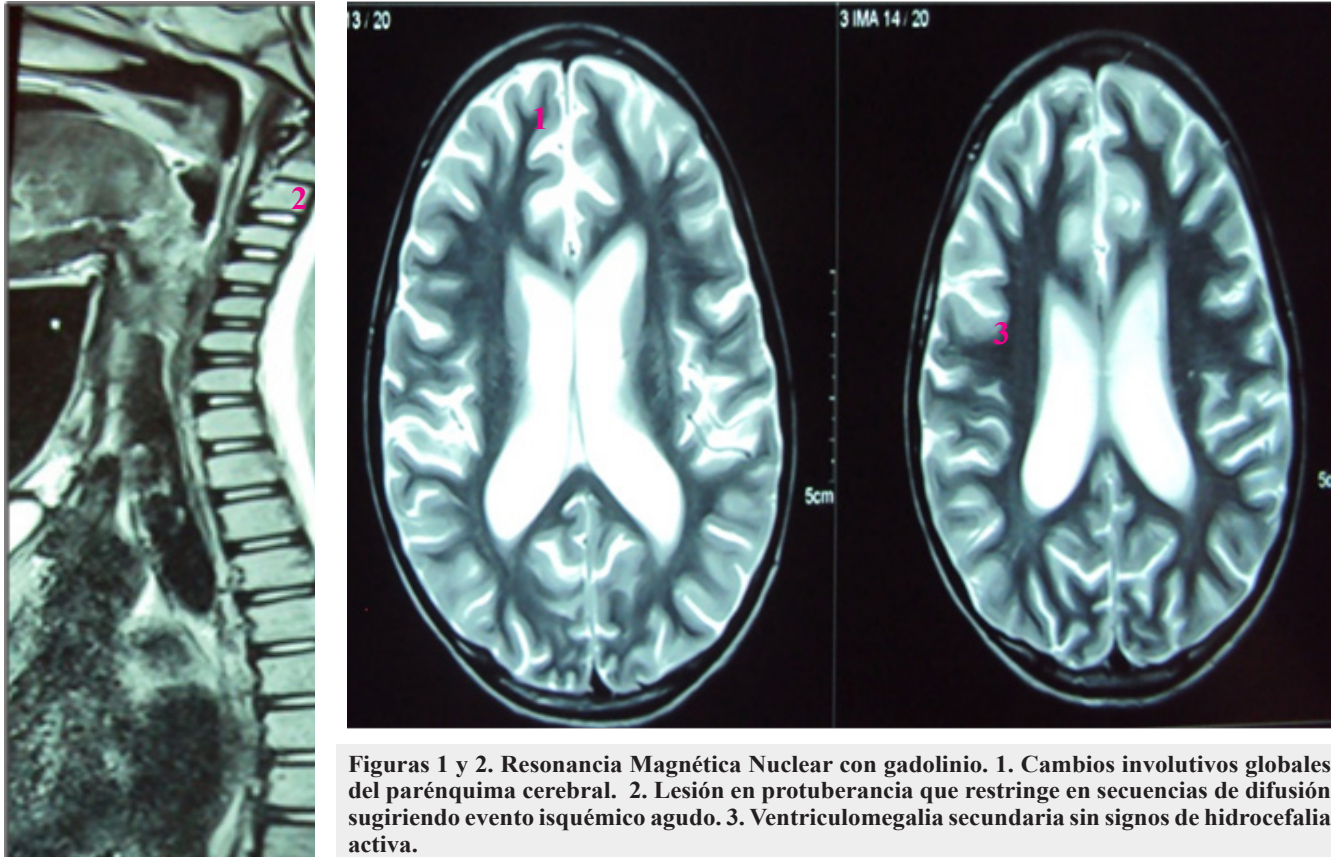
A los 22 días de hospitalización, el paciente presentó súbitamente deterioro clínico neurológico caracterizado por estatus convulsivo y compromiso respiratorio, ameritando traslado a Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico (UCIP), en donde ingresó en mal estado general. Por esto, requirió intubación Orotraqueal (IOT) e inducción de coma barbitúrico, con lo que se logró disminución de su actividad cerebral.

Adicional a esto se decidió dar manejo con inmunomoduladores: Inmunoglobulina Intravenosa Humana (IVIg) a 2gr/kg, y pulsos de metilprednisolona a 30 mg/kg/día. Esta decisión se tomó en conjunto con el grupo de Neurología y Reumatología Pediátrica en el contexto de una encefalitis de etiología aún no clara en ese momento.

Una segunda RMN cerebral y angioresonancia de cerebro con médula espinal (Figuras 1 y 2), reportó meningoencefalitis aguda e hidromielia dorsal, descartándose vasculitis.

Después de una semana se suspendió el coma barbitúrico sin respuesta neurológica favorable y ante el deterioro de las funciones autonómicas se realizó traqueostomía y gastrostomía. El estudio de anticuerpos específicos para NMDAR resultó positivo para encefalitis autoinmune.

Con este diagnóstico confirmado se inició manejo con el siguiente esquema terapéutico: inmunoglobulina humana 150 gramos en total, cinco ciclos de metilprednisolona, un ciclo de Ciclofosfamida 500 mg/m²/día y cinco sesiones de Plasmaferesis, logrando así el control de la enfermedad y parar el progreso de la misma. Estudios adicionales descartaron patología neoplásica asociada a su encefalitis por Anticuerpos contra el Receptor N-metil D-aspartato (NMDAR).



Figuras 1 y 2. Resonancia Magnética Nuclear con gadolinio. 1. Cambios involutivos globales del parénquima cerebral. 2. Lesión en protuberancia que restringe en secuencias de difusión sugiriendo evento isquémico agudo. 3. Ventriculomegalia secundaria sin signos de hidrocefalia activa.

El paciente egresó de la UCI Pediátrica con traqueostomía y gastrostomía para ser manejado con hospitalización domiciliar a los 60 días de ingreso a la clínica. El paciente se encontró estable y en el momento no ha presentado convulsiones nuevamente, con manejo con traqueostomía y gastrostomía. Se inició manejo con Rituximab a 750 mg/m²/día con buena tolerancia.

REVISION DE LA LITERATURA

La Encefalitis por Anticuerpos contra el Receptor N-metil D-aspartato (NMDAR) es un trastorno grave con una presentación clínica dramática e inicialmente neuropsiquiátrica, que evoluciona hacia una encefalopatía severa, y es acompañado por movimientos involuntarios, convulsiones e inestabilidad autonómica.

La incidencia exacta de la encefalitis por anticuerpos NMDAR no se conoce; sin embargo, con base en el aumento marcado de reporte de casos, parece ser más frecuente que cualquier otra encefalitis para-neoplásica (6). Se considera la segunda causa de encefalitis inmunológicamente mediada (la primera causa es la encefalomyelitis aguda diseminada) y según un estudio prospectivo de encefalitis en el

Reino Unido constituye el 4% de todas las encefalitis (1, 5). El 80% de los pacientes con este síndrome son mujeres (6). Se considera que el 40 % de los pacientes diagnosticados con encefalitis por NMDAR son menores de 18 años (6, 7). En un estudio en Estados Unidos, con 81 pacientes con encefalitis por anticuerpos NMDAR, 40% eran niños o adolescentes (8), y en un pequeño estudio en el Reino Unido, 23% de los pacientes eran menores de 18 años (9).

La asociación con tumores depende de la edad y del sexo, con más frecuencia en mujeres mayores de 18 años, quienes en el 56% de los casos presentan teratoma de ovario (4). Se describe un 10% en niñas de 7 a 10 años, asociado al teratoma ovárico, y es excepcional en niños en relación con un tumor testicular de las células germinales (1, 6); esta asociación aumenta en niños de 13 a 18 años llegando a un 40% (10).

ETIOLOGÍA

Dalmau et al (3) reportaron en su estudio que ante la adición de líquido cefalorraquídeo o suero de los pacientes enfermos a cultivos de neuronas vivas de ratas, preferiblemente de la región hipocampal, existía una intensa reacción

antígeno – anticuerpo. Esta reacción no ocurría con la exposición de los cultivos a líquido cefalorraquídeo o suero de pacientes sanos usados como control. El estudio identificó también que los anticuerpos se unían a epítopos ubicados en la superficie celular y no a nivel intracelular como sucede con otros anticuerpos (3).

En este mismo estudio, los investigadores examinaron los tumores de ovario encontrados en las pacientes enfermas y encontraron que estos tumores contenían tejido nervioso atípico y que este tenía una intensa expresión de la subunidad NR2 del NMDAR.

Los NMDAR están formados por heterómeros de 2 subunidades, NR1 y NR2, respectivamente. Ambas subunidades son necesarias para formar un receptor funcional. Hay 4 subtipos de subunidades NR2 (NR2A, NR2B, NR2C, NR2D), cada una de estas subunidades se encuentra en diferentes regiones del cerebro; así, por ejemplo, la subunidad NR2B se expresa en el hipocampo y prosencéfalo y la NR2C en el cerebelo (11).

Con la madurez, muchos receptores NR1/NR2B se convierten en extra sinápticos en la región hipocampal. Por lo tanto, la actividad predominante de los anticuerpos de los pacientes con el hipocampo se correlaciona con la distribución de heterómeros que contienen NR2B (12). Estos hallazgos indican que los anticuerpos de los pacientes reconocen heterómeros NR1/NR2 que contengan la subunidad NR2B del receptor de NMDA (3).

Aunque los mecanismos que desencadenan la respuesta inmune no son claros, debido a los hallazgos histopatológicos, se cree que la expresión ectópica de subunidades NR2 por tejido nervioso contenida en los teratomas contribuye a romper la tolerancia inmune (3). Se postula que el mecanismo de acción de estos anticuerpos NMDAR producen inactivación principalmente de neuronas gabaérgicas y desinhiben las vías excitatorias (13).

SÍNTOMAS

Cerca de un 70% de los pacientes inician con un cuadro prodrómico que puede incluir cefalea, fiebre y síntomas del tracto respiratorio o digestivo (6). Posterior a esto, usualmente antes de 2 semanas, el 77% de los pacientes comienzan a mostrar síntomas psiquiátricos; estos aparecen en el transcurso de la enfermedad en todos los pacientes (4), entre ellos podremos encontrar: agitación, manía, alucinaciones visuales y auditivas, paranoia, alteración de la memoria y del sueño (14).

Con frecuencia aparecen crisis epilépticas generalizadas, trastornos del movimiento con discinesias o distonías, trastornos del lenguaje hasta el mutismo y trastornos del

sueño, con somnolencia precoz e insomnio de aparición más tardía. La inestabilidad autonómica es menos frecuente y grave en los niños que en los adultos y es poco habitual la necesidad de cuidados intensivos, pero pueden llegar a requerirse (1, 2, 4, 5, 15).

En los niños pequeños, el cambio de comportamiento puede ser difícil de detectar, ya que a menudo se presentan rabietas, hiperactividad, irritabilidad o psicosis franca. En los niños, en el 50 % de los casos (5), los primeros síntomas reconocidos con más frecuencia son los no-psiquiátricos, como por ejemplo: convulsiones, estado epiléptico, distonías, reducción verbal, o mutismo. Se pueden identificar también algunos comportamientos como híper sexualidad y violencia (6).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica y la demostración de anticuerpos NMDAR en el Líquido Cefalorraquídeo (LCR) como método de confirmación, con una sensibilidad de alrededor del 100% (5), ya que los anticuerpos en el plasma pueden ser negativos, con una sensibilidad del 85% (1, 5-7).

La identificación de anticuerpos NMDAR en el LCR confirma el diagnóstico de la enfermedad y debe conducir a la búsqueda de un tumor, el cual, si está presente, es casi siempre un teratoma ovárico que contiene el tejido nervioso atípico y expresa NMDAR. En nuestro paciente se hicieron estudios de extensión descartando diferentes tumores, entre ellos un tumor testicular. La pesquisa fue negativa para cualquier tumor.

Los teratomas en otros lugares y otros tumores son infrecuentes pero no por esto se deben dejar de investigar. La ocurrencia de un teratoma subyacente es mayor en los pacientes de sexo femenino mayores de 12 años (52% vs 6%). Por lo tanto, si un tumor no es detectado, se deben realizar los estudios para su búsqueda, teniendo en cuenta la edad y el sexo del paciente (5).

El LCR generalmente muestra pleocitosis a expensas de los linfocitos en fases tempranas en el 89-95% de los casos (2) y bandas oligoclonales de manera tardía en un 60% (1). También se puede encontrar un aumento de proteínas en el LCR que sugiere un proceso inflamatorio a nivel de sistema nervioso central (3).

Los hallazgos en las pruebas complementarias son inespecíficos y, en algunos casos, pueden resultar normales. El electroencefalograma típicamente muestra ondas delta y theta, en ocasiones puede reportar algunas convulsiones subclínicas (2, 6, 10).

La Resonancia Nuclear Magnética (RNM) cerebral puede mostrar hiperintensidades en T2 o FLAIR en las áreas

hipocámpales, cerebelo, corteza cerebral, fronto-basal, las regiones insulares, los ganglios basales y el tronco cerebral en un 50% de los pacientes. Los hallazgos suelen ser leves o transitorios y pueden ir acompañados de sutil mejoría en las zonas afectadas (1, 6). La biopsia cerebral no da un diagnóstico en la encefalitis por anticuerpos NMDAR.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La Encefalitis por Anticuerpos contra el Receptor N-metil D-aspartato (NMDAR), se ha confundido históricamente con diferentes enfermedades tóxicas, metabólicas, infecciosas, auto inmunitarias, entre otros (1, 4). Los diagnósticos diferenciales planteados usualmente varían dependiendo del estadio y la clínica de cada paciente.

Resultan de especial relevancia las infecciones virales, entre éstos la meningoencefalitis herpética (15). El virus del herpes simple (VHS) tiene una elevada morbimortalidad, se caracteriza por una rápida presentación con síntomas focales y la disminución del nivel de conciencia. Debido a la afinidad del virus por el sistema límbico, se acompaña de alteraciones de la memoria y del comportamiento (16).

El diagnóstico se confirma mediante la PCR del virus (17). Es llamativo el hecho de que algunos pacientes a quienes en primera instancia se ha confirmado encefalitis por el VHS, posteriormente presentan recaídas, donde no se logra aislar el virus y se encuentran presentes los anticuerpos contra NMDAR, sugiriendo esto la hipótesis de que el desencadenante inmunológico pueda ser una infección viral; sin embargo, esta hipótesis no ha podido ser comprobada (18,19).

El virus de la rabia puede confundirse con la encefalitis anti-NMDA; esta produce prominentes alteraciones psiquiátricas, alteración del nivel de conciencia, movimientos anormales, sialorrea y otras alteraciones autonómicas que recuerdan a la fase aguda del síndrome por anticuerpos contra NMDAR. El diagnóstico se confirma por cultivo celular o PCR del virus.

La encefalitis anti-NMDAR puede presentar una fase prodrómica similar a una infección viral, pero las manifestaciones psiquiátricas son mucho más frecuentes, aparecen en casi todos los pacientes, y representan a menudo la primera manifestación (15).

La psicosis forma parte de numerosos trastornos psiquiátricos, como la esquizofrenia, el trastorno bipolar o la depresión, y puede ser confundida en especial en la fase de síntomas psiquiátricos, antes de presentarse convulsiones y alteraciones autonómicas. El consumo de sustancias psicoactivas puede producir síntomas psicóticos. Resulta

importante definir posibles rasgos psicóticos en la personalidad previa del paciente. La presencia de otros síntomas o signos focales señala el origen orgánico (4).

TRATAMIENTO

Si es encontrado un tumor, el tratamiento inicial consiste en su extirpación, ya que esto acelera la mejoría clínica y disminuye las recaídas (5). Por tratarse de una patología inmune mediada, el tratamiento se realiza con terapias inmunomoduladoras. Se considera la utilización de corticoides e inmunoglobulinas como primera línea y rituximab y/o ciclofosfamida como segunda línea (1,14).

En un estudio observacional de 501 pacientes (5), el 92% de los pacientes recibió tratamiento de primera línea que incluye esteroides, inmunoglobulina intravenosa y plasmaferesis sola o combinada. Este tratamiento y la extirpación del tumor, resultó en una mejoría en las primeras 4 semanas del 53% de los pacientes; 97% de ellos mostraron una adecuada evolución dentro de los 24 meses de seguimiento. El 47% de los pacientes que no mejoraron con el tratamiento de primera línea dentro de las 4 primeras semanas, fue tratado con tratamiento de segunda línea, recibiendo rituximab, ciclofosfamida o ambos. Estos pacientes presentaron mejores resultados que los que continuaron tratamiento de primera línea. Estos resultados también fueron obtenidos en pacientes de edad pediátrica. En general, la inmunoterapia de segunda línea fue bien tolerada con pocos efectos adversos serios, todos reversibles. En un seguimiento de 2 años se observó una recuperación completa o con pocas secuelas del 80% de los pacientes (5).

El cuadro clínico, a pesar de la situación de gravedad y el importante deterioro neurológico potencialmente reversible, muestra una mejoría de los síntomas en cronología inversa a las fases de presentación. Los síntomas responden tanto al tratamiento del tumor, en caso de haberlo, como a la inmunoterapia (4).

Los dos factores predictores de buena evolución son la levedad de los síntomas, sin necesidad de cuidados intensivos y el inicio de un tratamiento precoz (1, 5). La respuesta al tratamiento inmunosupresor puede ser lenta, se estiman recaídas entre un 12- 25% entre un mes y 8 años tras la recuperación, y una mortalidad del 7% (1, 5, 20).

SEGUIMIENTO

Dentro del seguimiento es importante descartar un tumor subyacente al diagnóstico y durante los cuatro años siguientes, ya que la aparición tumoral puede ser posterior al inicio de la encefalitis (1).

DISCUSIÓN

En este artículo reportamos paciente masculino de 5 años sin hallazgo de tumor concomitante. Es un caso poco común, ya que se trata de un paciente de género masculino, pero es consecuente con la literatura, donde se reporta que la mayoría de pacientes masculinos menores de 12 años no presentan asociación con tumor (5). En nuestro paciente se hicieron estudios de extensión descartando diferentes tumores, entre ellos un tumor testicular. La pesquisa fue negativa para cualquier tumor.

El paciente es estudiado por convulsiones de *ново*, que posteriormente incluyó síntomas psiquiátricos. Dicho cuadro clínico es acorde con lo reportado en la literatura en pacientes menores de edad. Adicionalmente, nuestro caso presentó como síntomas principales alteraciones motoras presentadas más comúnmente en niños (1, 5, 6). Un estudio multicéntrico observacional, que incluyó un total de 501 pacientes de todas las edades, mostró que los síntomas motores y los síntomas atípicos como ataxia cerebelosa y la hemiparesia fueron más comunes en los niños que en los adultos (5). Los trastornos del movimiento típicos, como gestos orofaciales, movimientos coreiformes, de pataleo o distonías de extremidades señalan el diagnóstico de encefalitis anti-NMDAR (4). Que fueron los síntomas inicialmente presentados por el caso reportado.

El diagnóstico del paciente mencionado se realizó por descarte de las encefalitis más frecuentes en nuestro medio, como son las encefalitis virales. Se sospechó de encefalitis autoinmune en primer lugar por el deterioro clínico progresivo y rápido y, en segundo lugar, por la confirmación del cuadro al encontrar positivos los anticuerpos NMDAR en el Líquido Cefalorraquídeo. No se tomaron niveles séricos, pero por lo reportado en la literatura se conoce que los niveles de estos en LCR, son más sensibles (1, 5).

Entre los estudios realizados a nuestro paciente encontramos inicialmente un LCR dentro de los parámetros normales, sin pleocitosis, como se reporta en la literatura, y una RNM esclerosis mesial temporal derecha inicialmente y una RNM de control que mostró meningoencefalitis. Estos hallazgos son consecuentes con la literatura, donde la RNM muestra hallazgos inespecíficos en los que pueden estar presentes hiperintensidades en T2 (1, 6).

Entre los diagnósticos diferenciales se descartaron: encefalitis viral por VHS, por PCR en líquido cefalorraquídeo negativo; ECV al no encontrar ninguna lesión de este tipo en las neuroimágenes; y Corea de Sydenham secundaria a fiebre reumática al no encontrar ningún criterio para esta. Durante el estudio del caso reportado, el paciente fue valorado por psiquiatría infantil sin encontrar

alteraciones conductuales previas al cuadro agudo y no se encontraron antecedentes de uso de sustancias psicoactivas; estas son causas que se deben descartar dentro de los diagnósticos diferenciales de encefalitis por anticuerpos anti NMDAR.

Nuestro paciente recibió tratamiento de primera y segunda línea con respuesta moderada ante el tratamiento de segunda línea, con lo que se consiguió estabilidad autonómica y ausencia de nuevos episodios convulsivos. Sin embargo, a su egreso, aún persistía con algunos movimientos disquinesicos y continuaba sin relación con el medio externo. Consideramos que la respuesta moderada ante el tratamiento puede deberse a que no cumple ninguno de los dos criterios de buena evolución reportados en la literatura (1, 5), ya que, en primer lugar, tuvo un inicio tardío de la terapia inmunosupresora, siendo está a las 4 semanas después de los síntomas iniciales y, en segundo lugar, tuvo necesidad de cuidados intensivos.

En el momento el paciente se encuentra estable, sin mejorías notorias, por lo que se decidió aplicación de Rituximab. Es de aclarar que para el momento de este reporte de caso, se acaba de aplicar la primera dosis de Rituximab y el cuadro clínico lleva una evolución de aproximadamente 3 meses, mientras la literatura reporta mejoría de un 80% de los pacientes en un periodo de 2 años, por lo que seguiremos su evolución (4, 20, 21).

CONCLUSIONES

1. Se presenta el caso de un paciente pediátrico con anticuerpos contra NMDAR que presentó sintomatología clínica y pruebas diagnósticas que confirmaron la enfermedad, se trató con inmunomoduladores obteniendo un resultado satisfactorio en cuanto a progresión de la enfermedad.
2. La encefalitis autoinmune tiene un espectro clínico muy variado, caracterizado por disquinesias, movimientos coreicos, disautonomías y alteraciones del comportamiento; sin embargo, hay que tener un buen conocimiento clínico de esta enfermedad, para poder realizar el diagnóstico.
3. El inicio temprano de plasmaferesis favorece la disminución de la presencia y severidad de complicaciones neurológicas.
4. Ante la sospecha de encefalitis autoinmune se deben tomar los estudios pertinentes para poder iniciar el tratamiento de primera línea, que consiste en el uso de: esteroides, inmunoglobulina y plasmaferesis.

RECOMENDACIONES

1. Se debe informar a la comunidad médica pediátrica, sobre la presencia de esta enfermedad y se requiere realizar mayores estudios para el esclarecimiento de esta patología.
2. Se deben realizar estudios especializados para poder definir el tiempo, la dosis y la cantidad de plasmaferesis que se deben hacer a los pacientes que tienen encefalitis autoinmune

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. GONZÁLEZ M, JADRAQUE R, SEMPERE A, MARTÍNEZ P, JOVER J, GÓMEZ F. Encefalitis antirreceptor de NMDA: dos casos pediátricos. *Rev Neurol* 2013; 57 (11): 504-508.
2. GREINER H, LEACH JL, LEE KH, KRUEGER DA. Anti-NMDA receptor encephalitis presenting with imaging findings and clinical features mimicking Rasmussen syndrome. *Seizure* 2011; 20: 266-70.
3. DALMAU J, TÜZÜN E, WU HY, MASJUAN J, ROSSI JE, VOLOSCHIN A, BAEHRING JM, SHIMAZAKI H, KOIDE R, KING D, MASON W, SANSING LH, DICHTER MA, ROSENFELD MR, LYNCH DR. Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian Teratoma. *Ann Neurol*. 2007; 61(1): 25-36.
4. GONZÁLEZ-VALCÁRCEL J, ROSENFELD M.R, DALMAU J. Diagnóstico diferencial en la encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA. *Neurología*. 2010; 25(7): 409-413.
5. TITULAER MJ, MCCracken L, GABILONDO I, ARMANGUE T, GLASER C, LIZUKA T, ET AL. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet* 2013; 12:157-65.
6. DALMAU J, LANCASTER E, MARTINEZ-HERNANDEZ E, ROSENFELD MR, BALICE-GORDON R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. 2011; 10(1): 63-74. doi:10.1016/S1474-4422(10)70253-2.
7. ARMANGUE T, PETIT-PEDROL M, DALMAU J. Autoimmune encephalitis in children. *J Child Neurol*. 2012;27(11):1460-9. doi: 10.1177/0883073812448838. Epub 2012 Aug 29.
8. FLORANCE NR, DAVIS RL, LAM C, ET AL. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol*. 2009;66:11-18.
9. 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* 2010;133:1655-67
10. GOLDBERG EM, TAUB KS, KESSLER SK, ABEND NS. Anti-NMDA Receptor Encephalitis Presenting with Focal Non-Convulsive Status Epilepticus in a Child. *Neuropediatrics*. 2011; 42(5): 188-190. doi:10.1055/s-0031-1295408.
11. MONYER H, BURNASHEV N, LAURIE DJ, ET AL. Developmental and regional expression in the rat brain and functional properties of four NMDA receptors. *Neuron*. 1994;12:529-540.
12. WENZEL A, FRITSCHY JM, MOHLER H, BENKE D. NMDA receptor heterogeneity during postnatal development of the rat brain: differential expression of the NR2A, NR2B, and NR2C subunit proteins. *J Neurochem* 1997;68:469-478.
13. NÚÑEZ-ENAMORADO N, CAMACHO-SALAS A, BELDA-HOFHEINZ S, CORDERO-CASTRO C., SIMÓN-DE LAS HERAS R, SAÍZ-DÍAZ R, MARTÍNEZ-SARRIÉS F, MARTÍNEZ-MENÉNDEZ B, GRAUS F. Respuesta clínica rápida y espectacular a plasmaféresis en un caso pediátrico de encefalitis anti-NMDA. *Rev Neurol* 2012; 54 (7): 420-424.
14. VILLANUEVA V. Epilepsias Autoinmunes. *Revista del grupo de epilepsia de la SEN*, 2010: 12-14.
15. GABLE MS, GAVALI S, RADNER A, TILLEY DH, LEE B, DYNER L, ET AL. Anti-NMDA receptor encephalitis: report of ten cases and comparison with viral encephalitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009; 28:1421-9. [PubMed: 19718525]
16. TÜZÜN E E, DALMAU J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist*. 2007; 13:261-71. [PubMed: 17848866]
17. HÖFTBERGER R, ET AL. Clinical Neuropathology practice guide 4-2013: post-herpes simplex encephalitis: N-methyl-D-aspartate receptor antibodies are part of the problema. *Clin Neuropathol*. 2013;32(4):251-4.
18. ARMANGUE T, TITULAER MJ, MALAGA I, BATALLER L, GABILONDO I, GRAUS F, DALMAU J. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis-clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. *J Pediatr*. 2013; 162: 850-856 e852.
19. MARTÍNEZ D, GUERRERO R, GRANDJEAN M, CARTIER L. Encefalitis autoinmune reversible y anticuerpos anti-receptores de N-metil-D-aspartato. *Rev Med Chile* 2012; 140: 1170-1173.
20. NÚÑEZ A, PÉREZ L, FONTE M. Encefalitis. Sociedad y fundación Española de cuidados intensivos pediátricos- SECIP. Actualizado: marzo de 2013. Disponible en: http://www.secip.com/publicaciones/protocolos/cat_view/68-protocolos/102-encefalitis.
21. HOLE M, LENNON V, COHEN M, SOKOL D. NMDA Receptor Encephalitis: Late Treatment Also Effective. *Pediatr Neurol*. 2014 Jan;50(1):115-6. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.012. Epub 2013 Oct 8.