

# Espectro clínico de la Encefalitis Autoinmune no NMDAR en pediatría

## Clinical Spectrum of Non-NMDAR Autoimmune Encephalitis in Pediatrics

Luisa Fernanda Tamayo-Medina<sup>1</sup>, Stefania Osorio-Ruiz<sup>2</sup>, Carolyn González<sup>3</sup>, John Fredy Castro-Álvarez<sup>4</sup>

### **ABSTRACT**

*This work presents a narrative review of the main findings in the medical literature on the clinical manifestations of pediatric autoimmune encephalitis (PAE) not mediated by anti-N-methyl-D-aspartate acid receptor (NMDAR) antibodies. Prominent PAEs are associated with specific antibodies, such as the voltage-gated potassium channel complex, glutamic acid decarboxylase, alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, and alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor. -gamma-aminobutyric. Diagnosis of this pathology is a challenge in pediatrics due to the complexity of psychiatric and neurological manifestations generated by involvement of cortex, limbic system, brainstem, basal ganglia and cerebellum. In turn, understanding its symptoms allows identifying the overlap in clinical presentations between the different types of PAE and the differential diagnosis with other inflammatory diseases of the brain, infections, metabolic diseases and psychiatric disorders. Biomedical knowledge and clinical suspicion of non-NMDAR PAE establishes a growing field of research in neuropsychiatry and favors the diagnosis and treatment of underdiagnosed encephalitides.*

**Keywords:** autoimmune diseases, pediatrics, antibodies, child psychiatry, neuropsychiatry, encephalitis.

*Rev. Chil Neuro-Psiquiat 2023; 61 (4); 382-392*

Recibido: 26/08/2022

Aceptado: 30/10/2023

**Financiamiento:** Proyecto financiado por la Corporación Universitaria Remington con el código 4000000300

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

<sup>1</sup> Pediatra. Grupo de Investigación en Neurociencias y Envejecimiento. Facultad de Ciencias de la Salud. Corporación Universitaria Remington. Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Médico. Grupo de Investigación en Neurociencias y Envejecimiento. Facultad de Ciencias de la Salud. Corporación Universitaria Remington. Medellín, Colombia.

<sup>3</sup> Neuropediatra. Hospital General de Medellín Luz Castro de Gutierrez E.S.E. Medellín, Colombia.

<sup>4</sup> PhD en biología con énfasis en neurobiología. Grupo de Investigación en Neurociencias y Envejecimiento. Facultad de Ciencias de la Salud. Corporación Universitaria Remington. Medellín, Colombia.

## INTRODUCCIÓN

La encefalitis autoinmune pediátrica (EAP) hace referencia a una inflamación del sistema nervioso central (SNC) mediada por anticuerpos (Ac) contra receptores de neurotransmisores o proteínas de la superficie neuronal<sup>(2)</sup>. Constituye una nueva categoría de enfermedades inflamatorias del encéfalo y su clínica varía según el tipo de Ac asociado, presentando un gran espectro de la enfermedad que abarca desde encefalitis límbica (EL) típica, hasta síndromes neuropsiquiátricos complejos<sup>(2)</sup>. En estudios realizados sobre la epidemiología de la encefalitis, se reporta que las encefalitis autoinmunes igualan en número a las encefalitis infecciosas y aproximadamente el 50% de los pacientes no tiene un diagnóstico definitivo<sup>(3,4)</sup>. Es importante el reconocimiento de los hallazgos clínicos de la EAP ya que la mortalidad y frecuencia de déficit neurológico irreversible es alta<sup>(5)</sup>.

La EAP es una patología causada por el sistema inmune, donde los Ac o los linfocitos atacan antígenos (Ag) propios presentes en el parénquima cerebral<sup>(6)</sup>. Las encefalitis autoinmunes son producidas principalmente por Ac contra Ag de superficie celular que producen alteración funcional de los receptores u otras proteínas de membrana como lo es la encefalitis por Ac contra el receptor del ácido N-metil-D-aspartato (NMDAR), las cuales pueden o no estar asociadas a neoplasias<sup>(7)</sup>. A su vez, hay condiciones preneoplásicas que pueden desencadenar encefalitis en respuesta a Ag citoplasmáticos, que están relacionadas con la inmunidad celular y están asociados con tumores como los Ac anti Hu y anti Ri<sup>(8)</sup>. Otro grupo de encefalitis relacionados con enfermedades neuroinmunológicas o sistémicas son producidas por inmunidad contra Ag de oligodendrocitos como la asociación variable con Ac anti glucoproteína del oligodendrocito asociado a la mielina, de astrocitos como la antiacuaporina 4 y la proteína acídica fibrilar glial, la encefalitis lúpica y la encefalitis de Hashimoto<sup>(8)</sup>.

El descubrimiento de nuevos Ac dirigidos contra

proteínas neuronales o contra células de la glía han demostrado el subdiagnóstico de las EAP a lo largo del tiempo<sup>(9)</sup>, por lo que es posible realizar un mejor diagnóstico en estos pacientes y que reciban el tratamiento adecuado<sup>(10)</sup>. Sin embargo, el diagnóstico puede ser difícil debido a la similitud de signos clínicos, paraclínicos e imágenes de encefalitis de otras etiologías<sup>(1)</sup>. Estos pacientes pueden necesitar apoyo en unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) durante días o semanas y posteriormente un equipo multidisciplinario que incluye rehabilitación física, manejo psiquiátrico debido a los síntomas conductuales que pueden persistir por largo plazo afectando su calidad de vida<sup>(11)</sup>.

La EAP más estudiada es la encefalitis NMDAR, por lo que el conocimiento sobre las encefalitis por otros Ac contra receptores de neurotransmisores o proteínas de la superficie neuronal es deficiente y relacionado a la variabilidad de la presentación<sup>(12)</sup>.

Adicionalmente, el desconocimiento médico de la enfermedad pasa por alto su diagnóstico, aumentando los casos de déficit neurológico infantil<sup>(13)</sup>. Es por esto que esta revisión pretende describir las EAP no mediadas por NMDAR y describir las manifestaciones clínicas de dichas patologías.

Los casos de EAP que se destacan en esta revisión, se asocian con la búsqueda de Ac específicos como el complejo de canales de potasio dependiente de voltaje (VGKC): (la proteína 1 inactivada del glioma rica en leucina (LGI1) y la proteína asociada a la contactina 2 (Caspr2), la enzima ácido glutámico descarboxilasa (GAD), el receptor de dopamina 2 (DR2) y el receptor del ácido gamma-aminobutírico (GABAR)<sup>(9,10,14-23)</sup>. Los síntomas asociados a la EAP van desde manifestaciones psiquiátricas, las cuales pueden variar desde ansiedad y cambios de humor, hasta epilepsia, psicosis con alucinaciones, delirios o catatonia<sup>(9,24,25)</sup>. Por lo general, los síntomas se desarrollan rápidamente durante semanas<sup>(16,26)</sup>. Los niños pueden manifestar diferencias importantes en los síntomas, hallazgos paraclínicos, comorbilidades, respuesta al

tratamiento y pronóstico, por lo que realizar un diagnóstico temprano de la EAP puede mejorar el pronóstico y disminuir el riesgo de déficits neurocognitivos permanentes<sup>(9)</sup>. A continuación, se describirán las principales características de las EAP no NMDAR.

### Encefalitis por Ac GAD65

La GAD es una enzima neuronal que se encarga de la síntesis del neurotransmisor GABA; el complejo dirigido contra la isoforma 65 KD del GAD, está comprometido en una variedad de desórdenes neurológicos y puede estar asociado con la diabetes mellitus tipo I ya que es el principal Ac de los islotes pancreáticos<sup>(27)</sup>. Los Ac contra esta enzima representan un importante marcador serológico de predisposición a enfermedades autoinmunes como la anemia perniciosa, la falla ovárica, la enfermedad de Addison y el vitíligo<sup>(22,28)</sup>. Los altos niveles del Ac anti GAD65 pueden estar presentes en pacientes con síntomas neurológicos y están relacionados con EAP<sup>(15,25)</sup>.

Los casos de EAP asociada al Ac anti-GAD presentan sintomatología con dolor de cabeza subagudo, alteración de la memoria y convulsiones, mientras que los déficits de memoria y las manifestaciones psiquiátricas son más frecuentes en adultos con el mismo anticuerpo<sup>(22,29-31)</sup>. Dichas afirmaciones son confirmadas por Shekunov et al, ya que los casos de EAP en niños y adolescentes donde el Ac GAD65 estuvo presente, mostraron síntomas neurológicos, tales como: bradicinesia, discinesias orales, ruedas dentadas bilaterales en muñecas, rodillas y codos, signos piramidales, temblor de cabeza, ausencia de movimientos volitivos, cefalea localizada en vértex y occipucio en niños<sup>(32)</sup>. También presenta síntomas psiquiátricos como: aislamiento social, mutismo, ansiedad, ataques de pánico, insomnio, regresiones cognitivas, conductuales y del habla<sup>(10,15,32)</sup>.

### Encefalitis por Ac LGI1

La LGI1 es una proteína sináptica neuronal que se puede encontrar como parte del complejo de VGKC, está presente en el hipocampo y la corteza temporal, en menor cantidad en los ganglios basales y cerebelo<sup>(33)</sup>. Este es secretado al espacio

sináptico donde forma un complejo al interactuar con las proteínas presinápticas transmembrana  $\alpha$  – desintegrina y metaloproteína (ADAM), tipo ADAM11 y ADAM2 y postsinápticamente con el ADAM22, que a su vez interactúa con los receptores AMPA postsinápticos; este complejo ayuda a regular los canales de potasio 1.1 (Kv1.1) y Kv1.2 y los receptores AMPA<sup>(34,35)</sup>. El complejo LGI1-ADAM22 regula la transmisión excitatoria rápida y es necesario para la plasticidad sináptica del hipocampo a largo plazo<sup>(35)</sup>. Presenta una incidencia estimada de 0,63-0,83 casos por millón de individuos en Europa, afectando mayormente hombres en relación 3:1, con una edad promedio de 60 años<sup>(36,37)</sup>.

Se han reportado casos donde la presencia de Ac contra LGI1 tipo inmunoglobulina G (IgG) puede asociarse con EL, hiponatremia y movimientos mioclónicos<sup>(38)</sup>. De acuerdo a lo indicado por Schimmel, la EL con Ac LGI1 se conoce hasta ahora como una enfermedad de adultos, es decir, este tipo de Ac no es comúnmente encontrado en niños<sup>(39)</sup>. Sin embargo, tanto en su estudio como el de López-Chiriboga et. al. se encontró que la encefalopatía, los síntomas neuropsiquiátricos, la EL y las convulsiones frecuentes son acompañamientos neurológicos comunes de IgG LGI1 en pacientes pediátricos<sup>(18,39,40)</sup>. Las convulsiones ocurren en casi todos los casos, pero pueden parecer muy sutiles, estos pueden tomar la forma de breves sacudidas de la cara y el brazo (denominadas convulsiones faciobraquiales); este signo clínico es muy sugestivo de Ac LGI1. En los estudios realizados en niños ningún paciente presentó convulsiones distónicas faciobraquiales o hiponatremia, hallazgos comunes en pacientes adultos con Ac IgG LGI1 positivo<sup>(18,41)</sup>. Sin embargo, las convulsiones focales fueron frecuentes en pacientes pediátricos positivos para IgG LGI-1 (múltiples episodios por día)<sup>(9,18,42,43)</sup>. En algunos pacientes predominó la afectación del sistema nervioso periférico (SNP), con neuropatía axonal dolorosa y disautonomía<sup>(18)</sup>.

### Encefalitis por Ac Caspr2

La Caspr2 es una proteína axonal transmembrana

de la familia de las neurexinas, localizada hacia el juxtapanodo de axones mielinizados<sup>(44)</sup>. Esta molécula de adhesión celular es importante para el reconocimiento celular y la formación de redes sinápticas del complejo VGKC<sup>(45)</sup>. La porción extracelular Caspr2 interactúa con contactina2 y conecta el citoesqueleto por medio de la proteína 4.1B<sup>(44)</sup>. Estas tres proteínas son necesarias para conectar canales activados por voltaje en el juxtapanodo, localización importante para un adecuado funcionamiento eléctrico de los axones<sup>(46)</sup>. El Caspr2 al igual que LGI1 se pueden encontrar a nivel temporal, cerebelar y en los ganglios basales, también tiene una expresión importante en SNP por lo que una mutación del Caspr2 se ha asociado a epilepsia, autismo, síndrome de Tourette, displasia cortical, trastorno obsesivo compulsivo, entre otras discapacidades mentales<sup>(47-4)</sup>. Los Ac contra Caspr2 al igual que los anti LGI1 son predominantemente del subtipo IgG4 con algunos IgG1 y actúan interrumpiendo corrientes de potasio<sup>(50)</sup>.

La EAP límbica con Ac Caspr2 se considera un trastorno neuroinmunológico poco común en asociación con la detección de Ac Caspr2 en suero o líquido cefalorraquídeo, con o sin neoplasias malignas subyacentes<sup>(50-52)</sup>. Según la literatura consultada, este tipo de encefalitis autoinmune se ha caracterizado por la aparición de déficits cognitivos, alteraciones psiquiátricas como cambios de personalidad, convulsiones, hiperexcitabilidad de nervios periféricos, disautonomía, dolor neuropático, insomnio y pérdida de peso, así como blefaroclono, estado epiléptico mioclónico y discinesia<sup>(20,43,51,53)</sup>. Para el caso de EAP, Nosadini *et al*, referenciaron el caso más joven de síndrome de Morvan descrito hasta la fecha, contribuyendo en la definición de características de autoinmunidad Caspr2 en la edad pediátrica; las características clínicas específicas de Ac Caspr2 en niños, en particular sugiriendo una tendencia hacia síndromes predominantemente del SNC en pacientes positivos para Caspr2, lo que confirma una mayor representación de síndromes predominantemente del SNP en pacientes doblemente positivos<sup>(19)</sup>. Los síndromes más

frecuentes fueron epilepsia aislada en niños con Caspr2 positivo, mientras que los síndromes con síntomas periféricos predominantes fueron más frecuentes en niños con dos tipos de Ac positivos incluyendo Caspr2<sup>(19,20)</sup>.

### **Encefalitis por Ac GABAR-A y B**

Los GABAR-A son canales de cloruro dependientes de ligando que controlan la mayoría de la señalización inhibitoria sináptica en el SNC<sup>(54,55)</sup>. Existen como canales iónicos de cloruro hetero-pentaméricos, que conducen iones cloruro luego de su activación por GABA<sup>(56)</sup>, presentando hiperpolarización e inhibición de la señalización neuronal<sup>(55)</sup>. Los GABAR-B son receptores acoplados a proteína G o metabotrópicos que se encuentran unidos a canales de potasio<sup>(57)</sup>. Se encuentran localizados en el SNC a nivel presináptico y postsináptico; pre-sinápticamente interfieren en la inhibición de la liberación de GABA y glutamato al activar la conductancia de iones de potasio y disminuir la conductancia de calcio<sup>(58)</sup>. Post-sinápticamente, la activación del GABAR-B produce una hiperpolarización lenta a través de la conductancia de potasio<sup>(58)</sup>. Se ha documentado que una alteración farmacológica o genética de estos receptores lleva a una crisis convulsiva y deterioro cognitivo<sup>(54,59)</sup>.

La encefalitis autoinmune del GABAR es un trastorno potencialmente tratable caracterizado por convulsiones que puede aparecer en la encefalitis autoinmune clásica; estos receptores pertenecen al grupo de antígenos extracelulares<sup>(21)</sup>. GABA ejerce sus efectos a través de receptores ionotrópicos GABA (A/C), para producir inhibición sináptica<sup>(56)</sup>. De acuerdo a Spatola *et al*, la encefalitis anti-GABAR-A se caracteriza por convulsiones frecuentes y anomalías distintivas de resonancia magnética, con compromiso cortical-subcortical multifocales que proporcionan una guía importante para el diagnóstico<sup>(21,31)</sup>. La frecuencia de los síntomas y las comorbilidades difieren entre los niños (más relacionados con el virus) y los adultos (más relacionados con cáncer de pulmón de células pequeñas)<sup>(21,60,61)</sup>. Lo anterior se confirma con el estudio de Figlerowicz *et al*, quienes indican

la encefalitis autoinmune no paraneoplásica en niños pueden ser causados por un trastorno autoinmune sistémico que genera autoanticuerpos contra proteínas de la membrana celular<sup>(62)</sup>. Sin embargo, un estudio llevado a cabo por Nikolaus et. al. exponen un caso de encefalitis autoinmune del GABAR-A sin convulsiones, donde un niño con catatonía y encefalopatía debido a anticuerpos contra el GABAR-A es considerado un caso pediátrico raro sin el desarrollo de convulsiones a pesar de la encefalopatía severa<sup>(63)</sup>. Este nuevo caso de encefalitis por GABAR-A describe una presentación novedosa sin la aparición de convulsiones a pesar del fenotipo severo, pero una respuesta al tratamiento sostenida con recuperación cognitiva tras una inmunosupresión temprana e intensiva. Finalmente, se plantean algunas preguntas sobre los mecanismos no revelados que conducen a la encefalitis autoinmune<sup>(21)</sup>.

### Encefalitis por Ac del receptor de dopamina 2

El estudio de trastornos de movimiento y psiquiátricos ha evidenciado la autoinmunidad como una consecuencia de estos y uno de los Ac es el receptor de dopamina 2 (D2R)<sup>(12,23)</sup>. Éste se expresa en los ganglios basales, el sistema límbico y la corteza cerebral<sup>(64)</sup>. En las redes neuronales la dopamina regula la acción voluntaria, el control motor, el aprendizaje y las respuestas conductuales<sup>(65)</sup>. Lo anterior lo ratifica el estudio de Pilli et. al., quienes caracterizan un conjunto de pacientes pediátricos con trastornos del movimiento y psiquiátrico, lo que resguarda la teoría de la desregulación inmunitaria en estos trastornos<sup>(23)</sup>. Adicional a esto se reporta el caso de una adolescente de 17 años quien presenta características clínicas típicas de encefalitis de ganglios basales dados por trastornos del movimiento como distonía, marcha inestable, temblor fino; se realizan estudios y encuentran Ac D2R en LCR y suero<sup>(14)</sup>. La alteración del movimiento y los síndromes psiquiátricos se han asociado a un sistema inmunológico desregulado que aún se encuentra en estudio<sup>(23)</sup>.

### Otros anticuerpos involucrados en la EAP

En la búsqueda se evidenciaron otros Ac

responsables de la EAP, como los Ac dirigidos contra el receptor de acetil colina (AChR), los cuales logran bloquear los sitios de unión colinérgica causando una reducción en el número de estos y produciendo una amplitud en la hendidura sináptica, responsables de un deterioro de la transmisión neuromuscular<sup>(66)</sup>. Estos Ac se detectan en el 70 % de los pacientes con miastenia gravis<sup>(67,68)</sup>. En esta revisión se encontró que en el estudio transversal realizado por McGetrick et. al. reportan la presencia de AChR en un paciente con EAP, pero no describen las características clínicas presentadas en este paciente, este es el primer estudio que relaciona los AChR con EAP por lo que se requieren más estudios<sup>(16)</sup>.

De la misma forma se reportaron otros Ac asociados a la EAP como los Ac anti GlyR del receptor de la glicina que está relacionado con el síndrome de persona rígida, que se puede presentar en el cuadro clínico de encefalomiелitis progresiva<sup>(9,69-71)</sup>. El receptor metabotrópico para glutamato se ha relacionado con EAP posterior a faringitis estreptocócica con rápida progresión a síndrome cerebeloso<sup>(72)</sup>. Los Ac contra receptores de kainato producen cerebelitis con hidrocefalia y ataxia en niños<sup>(73)</sup>. Los Ac contra canales de calcio dependiente de voltaje se han asociado a trastornos del lenguaje, labilidad emocional transitoria y alteraciones en la temperatura<sup>(74,75)</sup>.

Los Ac anti-Hu que se dirigen contra Ag intracelulares de celular tumorales y neuronales por lo que estos pacientes suelen presentar síndrome de encefalomiелitis y están relacionados con carcinoma microcítico del pulmón<sup>(76)</sup>. Ferrafiat et. al. en un estudio transversal de niños y adolescentes con encefalitis autoinmune manifiesta que la catatonía se asocia a un 3% a encefalitis anti-Hu y síntomas de psicosis y ataxia cerebelosa<sup>(17,77)</sup>. Otro Ac intracelular reportado en niños es el anti Ma2, oncoproteína relacionada con diferentes tipos de tumores como el testicular y el de pulmón, que puede generar encefalitis límbica o de tallo cerebral y que puede comprometer cerebelo y médula espinal<sup>(78)</sup>. El estudio de la EAP en los últimos años ha descubierto diferentes Ac anti neuronales,

relacionados con esta patología, identificando nuevas formas de encefalitis y presentando numerosas manifestaciones clínicas: conductuales, cognitivas, psiquiátricas, movimientos anormales o convulsiones, por lo que es una patología que se encuentra en estudio y la identificación de Ac sigue creciendo<sup>(12)</sup>. Se requieren más estudios para definir las características clínicas de estos Ac.

## CONCLUSIONES

La EAP constituye una nueva patología relacionada con la inflamación del SNC mediada por Ac contra receptores de neurotransmisores o proteínas de la superficie neuronal<sup>(79)</sup>. En pediatría la encefalitis autoinmune más frecuente es la asociada a Ac contra NMDAR, pero cabe destacar que las causas de la encefalitis autoinmune son múltiples y, es por esto, que no se debe pasar por alto aquella encefalitis no mediada por NMDAR ya que tiene un fenotipo clínico variable y en la edad pediátrica la encefalitis autoinmune se presenta según el tipo de lesión causada en el SNC y el tipo de Ac asociado<sup>(9,10,16,20,70,71,80)</sup>. Esta revisión da un enfoque general para la evaluación de estos niños a partir de la historia clínica y corroborarlo con los hallazgos positivos de los Ac estudiados. La cascada inmunológica presente en la encefalitis autoinmune puede ser activada por la presencia de un tumor, infección vírica o simplemente desarrollarse sin causa aparente<sup>(79)</sup>. Los procesos paraneoplásicos están relacionados

con la edad adulta, no se encontró ningún estudio en la revisión donde la cascada inmunológica de la EAP esté relacionada con la presencia de tumores.

El diagnóstico de la EAP es un reto y se basa en el cuadro clínico general y la presencia de uno de los Ac implicados<sup>(5)</sup>. A medida que aumentan los estudios sobre la EAP, crece nuestro conocimiento y es probable que se sigan descubriendo nuevos Ac relacionados con la cascada inflamatoria de la encefalitis autoinmune<sup>(80)</sup>. Es importante destacar que, ante la presencia de un paciente con EAP, existen limitaciones para la confirmación del diagnóstico ya que no todos los Ac que se reconocen en la actualidad están disponibles comercialmente para realizar las pruebas. Esta revisión sistemática exploratoria demuestra que los casos reportados no tienden a presentarse clínicamente con un síndrome definido, pero por lo general presenta un cuadro subagudo donde describen alteraciones de la memoria, síntomas psiquiátricos y estado mental alterado. En la edad pediátrica es frecuente que se presente fiebre asociado a alteraciones psiquiátricas, movimientos anormales y disquinesias orofaciales. Por lo que ante una sospecha de encefalitis autoinmune se deben realizar estudios complementarios como resonancia magnética, electroencefalograma y punción lumbar ya que con los hallazgos clínicos asociados aumenta la sensibilidad del diagnóstico y así poder evaluar posibles Ac causales y confirmar la enfermedad<sup>(32)</sup>.

**RESUMEN**

*En este trabajo se realizó una revisión narrativa de los principales hallazgos en la literatura médica sobre las manifestaciones clínicas de la encefalitis autoinmune pediátrica (EAP) no mediada por anticuerpos anti receptor del ácido N-metil-D-aspartato (NMDAR). Las EAP que se destacaron se asocian con anticuerpos específicos como el complejo de canales de potasio dependiente de voltaje, la descarboxilasa del ácido glutámico, el receptor del ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico y el receptor ácido-gamma-aminobutírico. El diagnóstico de esta patología es un desafío en pediatría debido a la complejidad de las manifestaciones psiquiátricas y neurológicas generadas por la afectación de la corteza, el sistema límbico, el tallo cerebral, los ganglios basales y el cerebelo. A su vez, la comprensión de sus síntomas permite identificar la superposición en las presentaciones clínicas entre los diferentes tipos de EAP y el diagnóstico diferencial con otras enfermedades inflamatorias del cerebro, infecciones, enfermedades metabólicas y trastornos psiquiátricos. El conocimiento biomédico y la sospecha clínica de las EAP no NMDAR establece un campo de investigación que crece en neuropsiquiatría y favorece el diagnóstico y tratamiento de las encefalitis subdiagnosticadas.*

**Palabras clave:** *enfermedades autoinmunes, pediatría, anticuerpos, psiquiatría infantil, neuropsiquiatría, encefalitis.*

**Agradecimientos:**

A la Corporación Universitaria Remington y al Hospital General de Medellín Luz Castro de Gutierrez E.S.E. por la financiación y participación en la formación de los investigadores.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- Messacar K, Fischer M, Dominguez SR, Tyler KL, Abzug MJ. Encephalitis in US Children. *Infect Dis Clin North Am.* 2018;32(1):145–62.
- Crisp SJ, Kullmann DM, Vincent A. Autoimmune synaptopathies. *Nat Rev Neurosci.* 2016;17(2):103–17.
- George BP, Schneider EB, Venkatesan A. Encephalitis Hospitalization Rates and Inpatient Mortality in the United States, 2000–2010. *PLoS One.* 2014;9(9):e104169.
- Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, McKeon A, Lopez-Chiriboga AS, Lennon VA, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol.* 2018;83(1):166–77.
- Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(12):835–44.
- Varley J, Taylor J, Irani SR. Autoantibody-mediated diseases of the CNS: Structure, dysfunction and therapy. *Neuropharmacology.* 2018;132(2018):71–82.
- Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol.* 2009;66(1):11–8.
- Bradshaw M, Linnoila J. An Overview of Autoimmune and Paraneoplastic Encephalitides. *Semin Neurol.* 2018;38(03):330–43.
- Bigi S, Hladio M, Twilt M, Dalmau J, Benseler SM. The growing spectrum of antibody-associated inflammatory brain diseases in children. *Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation.* 2015;2(3):e92.
- Albert D V., Pluto CP, Weber A, Vidaurre J,

- Barbar-Smiley F, Abdul Aziz R, et al. Utility of Neurodiagnostic Studies in the Diagnosis of Autoimmune Encephalitis in Children. *Pediatr Neurol.* 2016;55:37–45.
11. Vora NM, Holman RC, Mehal JM, Steiner CA, Blanton J, Sejvar J. Burden of encephalitis-associated hospitalizations in the United States, 1998–2010. *Neurology.* 2014;82(5):443–51.
  12. Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to Synaptic Receptors and Neuronal Cell Surface Proteins in Autoimmune Diseases of the Central Nervous System. *Physiol Rev.* 2017;97(2):839–87.
  13. Nabbout R, Andrade DM, Bahi-Buisson N, Cross H, Desquerre I, Dulac O, et al. Outcome of childhood-onset epilepsy from adolescence to adulthood: Transition issues. *Epilepsy Behav.* 2017;69:161–9.
  14. Dai X, Kuang L, Feng L, Yi X, Tang W, Liao Q, et al. Anti-Dopamine Receptor 2 Antibody-Positive Encephalitis in Adolescent. *Front Neurol.* 2020;11:471.
  15. Bien CG, Bien CI. Autoimmune encephalitis in children and adolescents. *Neurol Res Pract.* 2020;2(1):4.
  16. McGetrick ME, Varughese NA, Miles DK, Wang CX, McCreary M, Monson NL, et al. Clinical Features, Treatment Strategies, and Outcomes in Hospitalized Children With Immune-Mediated Encephalopathies. *Pediatr Neurol.* 2021;116:20–6.
  17. Ferrafiat V, Riquin E, Freri E, Granata T, Nardocci N, Medjkane F, et al. Psychiatric autoimmune conditions in children and adolescents: Is catatonia a severity marker? *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2021;104:110028.
  18. López-Chiriboga AS, Klein C, Zekeridou A, McKeon A, Dubey D, Flanagan EP, et al. LGI1 and CASPR2 neurological autoimmunity in children. *Ann Neurol.* 2018;84(3):473–80.
  19. Nosadini M, Toldo I, Tascini B, Bien CG, Parmeggiani L, De Gaspari P, et al. LGI1 and CASPR2 autoimmunity in children: Systematic literature review and report of a young girl with Morvan syndrome. *J Neuroimmunol.* 2019;335:577008.
  20. Boesen MS, Born AP, Lydolph MC, Blaabjerg M, Børresen ML. Pediatric autoimmune encephalitis in Denmark during 2011–17: A nationwide multicenter population-based cohort study. *Eur J Paediatr Neurol.* 2019;23(4):639–52.
  21. Spatola M, Petit-Pedrol M, Simabukuro MM, Armangue T, Castro FJ, Barcelo Artigues MI, et al. Investigations in GABA A receptor antibody-associated encephalitis. *Neurology.* 2017;88(11):1012–20.
  22. Vinke AM, Schaper FLWVJ, Vlooswijk MCG, Nicolai J, Majoie MHJM, Martinez Martinez P, et al. Anti-GAD antibodies in a cohort of neuropsychiatric patients. *Epilepsy Behav.* 2018;82:25–8.
  23. Pilli D, Zou A, Dawes R, Lopez JA, Tea F, Liyanage G, et al. Pro-inflammatory dopamine-2 receptor-specific T cells in paediatric movement and psychiatric disorders. *Clin Transl Immunol.* 2020;9(12).
  24. Dubey D, Singh J, Britton JW, Pittock SJ, Flanagan EP, Lennon VA, et al. Predictive models in the diagnosis and treatment of autoimmune epilepsy. *Epilepsia.* 2017;58(7):1181–9.
  25. Mishra N, Rodan LH, Nita DA, Gresa-Arribas N, Kobayashi J, Benseler SM. Anti-glutamic acid decarboxylase antibody associated limbic encephalitis in a child: Expanding the spectrum of pediatric inflammatory brain diseases. *J Child Neurol.* 2014;29(5):677–83.
  26. Bien CG, Bien CI, Dogan Onugoren M, De Simoni D, Eigler V, Haensch CA, et al. Routine diagnostics for neural antibodies, clinical correlates, treatment and functional outcome. *J Neurol.* 2020;267(7):2101–14.
  27. Vianello M, Keir G, Giometto B, Betterle C, Tavolato B, Thompson EJ. Antigenic differences between neurological and diabetic patients with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. *Eur J Neurol.* 2005;12(4):294–9.
  28. Söderbergh A, Myhre AG, Ekwall O, Gebre-Medhin G, Hedstrand H, Landgren E, et al. Prevalence and Clinical Associations of 10 Defined Autoantibodies in Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type I. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):557–62.
  29. Incecik F, Hergüner OM, Yildizdas D, Horoz O, Besen S. Limbic encephalitis with antibodies to glutamic acid decarboxylase presenting with brainstem symptoms. *Ann Indian Acad Neurol.* 2015;18(2):243–5.



30. Dubey D, Sawhney A, Greenberg B, Lowden A, Warnack W, Khemani P, et al. The spectrum of autoimmune encephalopathies. *J Neuroimmunol*. 2015;287:93–7.
31. Petit-Pedrol M, Armangue T, Peng X, Bataller L, Cellucci T, Davis R, et al. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABAA receptor: A case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2014;13(3):276–86.
32. Shekunov J, Blacker CJ, Vande Voort JL, Tillema J-M, Croarkin PE, Romanowicz M. Immune mediated pediatric encephalitis – need for comprehensive evaluation and consensus guidelines. *BMC Neurol*. 2020;20(1):44.
33. Irani SR, Alexander S, Waters P, Kleopa KA, Pettingill P, Zuliani L, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan’s syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain*. 2010;133(9):2734–48.
34. Sirerol-Piquer MS, Ayerdi-Izquierdo A, Morante-Redolat JM, Herranz-Pérez V, Favell K, Barker PA, et al. The epilepsy gene LGI1 encodes a secreted glycoprotein that binds to the cell surface. *Hum Mol Genet*. 2006;15(23):3436–45.
35. Aurangzeb S, Symmonds M, Knight RK, Kennett R, Wehner T, Irani SR. LGI1-antibody encephalitis is characterised by frequent, multifocal clinical and subclinical seizures. *Seizure*. 2017;50:14–7.
36. van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, Jiskoot LC, Sanchez E, de Bruijn MAAM, et al. Anti-LGI1 encephalitis. *Neurology*. 2016;87(14):1449–56.
37. Celicanin M, Blaabjerg M, Maersk-Møller C, Beniczky S, Marnier L, Thomsen C, et al. Autoimmune encephalitis associated with voltage-gated potassium channels-complex and leucine-rich glioma-inactivated 1 antibodies – a national cohort study. *Eur J Neurol*. 2017;24(8):999–1005.
38. Mir A, Thani Z, Bashir S, Ayed H, Albaradie R. LGI-1 antibody encephalitis in a seven-year-old girl. *Epileptic Disord*. 2019;21(6):591–7.
39. Schimmel M, Frühwald MC, Bien CG. Limbic encephalitis with LGI1 antibodies in a 14-year-old boy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22(1):190–3.
40. Sinclair AJ, Wienholt L, Tantsis E, Brilot F, Dale RC. Clinical association of intrathecal and mirrored oligoclonal bands in paediatric neurology. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(1):71–5.
41. Gadoth A, Pittock SJ, Dubey D, McKeon A, Britton JW, Schmeling JE, et al. Expanded phenotypes and outcomes among 256 LGI1/CASPR2-IgG-positive patients. *Ann Neurol*. 2017;82(1):79–92.
42. Suleiman J, Brilot F, Lang B, Vincent A, Dale RC. Autoimmune epilepsy in children: Case series and proposed guidelines for identification. *Epilepsia*. 2013;54(6):1036–45.
43. Pon NC, Houck KM, Muscal E, Idicula SA. Voltage-gated Potassium Channel Antibody Autoimmune Encephalopathy Presenting with Isolated Psychosis in an Adolescent. *J Psychiatr Pract*. 2017;23(6):441–5.
44. Poliak S, Gollan L, Martinez R, Custer A, Einheber S, Salzer JL, et al. Caspr2, a New Member of the Neurexin Superfamily, Is Localized at the Juxtaparanodes of Myelinated Axons and Associates with K<sup>+</sup> Channels. *Neuron*. 1999;24(4):1037–47.
45. Poliak S, Salomon D, Elhanany H, Sabanay H, Kiernan B, Pevny L, et al. Juxtaparanodal clustering of Shaker-like K<sup>+</sup> channels in myelinated axons depends on Caspr2 and TAG-1. *J Cell Biol*. 2003;162(6):1149–60.
46. Horresh I, Bar V, Kissil JL, Peles E. Organization of Myelinated Axons by Caspr and Caspr2 Requires the Cytoskeletal Adapter Protein 4.1B. *J Neurosci*. 2010;30(7):2480–9.
47. Rodenas-Cuadrado P, Ho J, Vernes SC. Shining a light on CNTNAP2: complex functions to complex disorders. *Eur J Hum Genet*. 2014;22(2):171–8.
48. Li R, Jiang L, Li XJ, Hong SQ, Zhong M, Hu Y. Analysis and discussion of the rare complication of autoimmune encephalitis. *Med (United States)*. el 1 de julio de 2018;97(27).
49. Schlansky K, Facer B, Tanguturi YC, Cundiff AW, Fuchs DC. Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome and Catatonia: A Case Report. *Psychosomatics*. 2020;61(1):86–91.
50. van Sonderen A, Ariño H, Petit-Pedrol M, Leypoldt F, Körtvélyessy P, Wandinger K-P, et al. The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease. *Neurology*. 2016;87(5):521–8.

51. Liu W, Wang M, Zhang C, Zhao CW, Xiao B, Zeng C. Application of the APE2-CHN and RITE2-CHN scores for autoimmune seizures and epilepsy in Chinese patients: A retrospective study. *Seizure*. 2020;81:63–70.
52. Sunwoo J-S, Lee S-T, Byun J-I, Moon J, Shin J-W, Jeong D-E, et al. Clinical manifestations of patients with CASPR2 antibodies. *J Neuroimmunol*. 2015;281:17–22.
53. Pillai SC, Hacothen Y, Tantsis E, Prelog K, Merheb V, Kesson A, et al. Infectious and Autoantibody-Associated Encephalitis: Clinical Features and Long-term Outcome. *Pediatrics*. 2015;135(4):e974–84.
54. González MI, Grabenstatter HL, Cea-Del Rio CA, Cruz Del Angel Y, Carlsen J, Laoprasert RP, et al. Seizure-related regulation of GABAA receptors in spontaneously epileptic rats. *Neurobiol Dis*. 2015;77:246–56.
55. Ghit A, Assal D, Al-Shami AS, Hussein DEE. GABAA receptors: structure, function, pharmacology, and related disorders. *J Genet Eng Biotechnol*. 2021;19(1):123.
56. Maguire JL, Stell BM, Rafizadeh M, Mody I. Ovarian cycle-linked changes in GABAA receptors mediating tonic inhibition alter seizure susceptibility and anxiety. *Nat Neurosci*. 2005;8(6):797–804.
57. Bowery NG, Hill DR, Hudson AL, Doble A, Middlemiss DN, Shaw J, et al. (–)Baclofen decreases neurotransmitter release in the mammalian CNS by an action at a novel GABA receptor. *Nature*. 1980;283(5742):92–4.
58. Vigot R, Barbieri S, Bräuner-Osborne H, Turecek R, Shigemoto R, Zhang YP, et al. Differential Compartmentalization and Distinct Functions of GABAB Receptor Variants. *Neuron*. 2006;50(4):589–601.
59. Wallace RH, Marini C, Petrou S, Harkin LA, Bowser DN, Panchal RG, et al. Mutant GABAA receptor  $\gamma$ 2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. *Nat Genet*. 2001;28(1):49–52.
60. Jeffery OJ, Lennon VA, Pittock SJ, Gregory JK, Britton JW, McKeon A. GABAB receptor autoantibody frequency in service serologic evaluation. *Neurology*. 2013;81(10):882–7.
61. Kruer MC, Hoefftberger R, Lim KY, Coryell JC, Svoboda MD, Woltjer RL, et al. Aggressive course in encephalitis with opsoclonus, ataxia, chorea, and seizures the first pediatric case of  $\gamma$ -aminobutyric acid type B receptor autoimmunity. *JAMA Neurol*. 2014;71(5):620–3.
62. Figlerowicz M, Kemnitz P, Mania A, Mazur-Melewska K, Tomczak E, Kuls K, et al. Autoimmune encephalitis with GABAA receptor antibodies in a 10-year-old girl. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018;164:160–3.
63. Nikolaus M, Knierim E, Meisel C, Kreye J, Prüss H, Schnabel D, et al. Severe GABA A receptor encephalitis without seizures: A paediatric case successfully treated with early immunomodulation. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22(3):558–62.
64. Martel JC, Gatti McArthur S. Dopamine Receptor Subtypes, Physiology and Pharmacology: New Ligands and Concepts in Schizophrenia. *Front Pharmacol*. 2020;11(July):1–17.
65. Klein MO, Battagello DS, Cardoso AR, Hauser DN, Bittencourt JC, Correa RG. Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. *Cell Mol Neurobiol*. 2019;39(1):31–59.
66. Patrick J, Lindstrom J. Autoimmune Response to Acetylcholine Receptor. *Science (80- )*. 1973;180(4088):871–2.
67. Heldal AT, Owe JF, Gilhus NE, Romi F. Seropositive myasthenia gravis: a nationwide epidemiologic study. *Neurology*. 2009;73(2):150–1.
68. Gilhus NE, Skeie GO, Romi F, Lazaridis K, Zisimopoulou P, Tzartos S. Myasthenia gravis — autoantibody characteristics and their implications for therapy. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(5):259–68.
69. Chan DWS, Thomas T, Lim M, Ling S, Woodhall M, Vincent A. Focal status epilepticus and progressive dyskinesia: A novel phenotype for glycine receptor antibody-mediated neurological disease in children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2017;21(2):414–7.
70. Hacothen Y, Nishimoto Y, Fukami Y, Lang B, Waters P, Lim MJ, et al. Paediatric brainstem encephalitis associated with glial and neuronal autoantibodies. *Dev Med Child Neurol*. 2016;58(8):836–41.
71. Hacothen Y, Wright S, Waters P, Agrawal S, Carr L, Cross H, et al. Paediatric autoimmune encephalopathies: clinical features, laboratory investigations and outcomes in patients with or without antibodies to known central nervous system

- autoantigens. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(7):748–55.
72. Spatola M, Petit Pedrol M, Maudes E, Simabukuro M, Muñoz-Castrillo S, Pinto AL, et al. Clinical features, prognostic factors, and antibody effects in anti-mGluR1 encephalitis. *Neurology*. 2020;95(22):e3012–25.
  73. Landa J, Guasp M, Míguez-Cabello F, Guimarães J, Mishima T, Oda F, et al. Encephalitis with Autoantibodies against the Glutamate Kainate Receptors GluK2. *Ann Neurol*. 2021;90(1):101–17.
  74. Finkel L, Koh S. N-type calcium channel antibody-mediated autoimmune encephalitis: An unlikely cause of a common presentation. *Epilepsy Behav Case Reports*. 2013;1(1):92–6.
  75. Kornitzer J, Taha F, Segal E. Clinical Presentation and Outcome in Autoimmune Encephalitis Associated With N-Type Voltage-Gated Calcium Channels in Children. *J Child Neurol*. 2019;34(9):499–505.
  76. Graus F. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain*. 2001;124(6):1138–48.
  77. Honnorat J, Didelot A, Karantoni E, Ville D, Ducray F, Lambert L, et al. Autoimmune limbic encephalopathy and anti-Hu antibodies in children without cancer. *Neurology*. 2013;80(24):2226–32.
  78. Mrabet S, Ben Achour N, Kraoua I, Benrhouma H, Klaa H, Rouissi A, et al. Anti-Ma2-encephalitis in a 2 year-old child: A newly diagnosed case and literature review. *Eur J Paediatr Neurol*. noviembre de 2015;19(6):737–42.
  79. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med*. 2018;378(9):840–51.
  80. Brenton JN, Goodkin HP. Antibody-mediated autoimmune encephalitis in childhood. *Pediatr Neurol*. 2016;60:13–23.

---

**Correspondencia a:**

John Fredy Castro-Álvarez  
 Facultad de Ciencias de la Salud  
 Corporación Universitaria Remington  
 Medellín / Colombia  
 Teléfono: 3168242953  
 E-mail: john.castro@uniremington.edu.co