

Uso de rituximab e inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento de enfermedades neuroinmunológicas. Reporte de casos

Alfonso Sosa-Vizcaino* Selma Scheffler-Mendoza,** Víctor M Hernández-Bautista,***
Guillermo Dávila,**** Karla Leversia Borjas-Aguilar,*****
Miriam Martínez-Pérez,***** Edna Venegas-Montoya*****

RESUMEN

Con el paso de los años nuevas patologías se han descrito, así como la asociación de diferentes ciencias como la neuroinmunología, en la cual se ha comprobado que enfermedades con componentes neurológicos son desencadenadas por etiología autoinmune, muchos de éstos conducidos por procesos inflamatorios, generando cambios histológicos, daño celular y a nivel molecular; conociendo el mecanismo fisiopatológico de dichas patologías, ampliamos el campo de tratamiento. En este artículo describimos tres casos clínicos de pacientes con patologías neurológicas con causa autoinmune como miastenia gravis, encefalopatía mioclónica y encefalitis autoinmune, todos los casos presentaron refractariedad al manejo de primera línea y por evolución clínica requirieron el uso de anticuerpos monoclonales e inmunoglobulina humana intravenosa con mejoría clínica.

Palabras clave: Neuroinmunología, autoinmunidad, tratamiento, rituximab, inmunoglobulina intravenosa, miastenia gravis, encefalopatía mioclónica, encefalitis autoinmune.

ABSTRACT

In the last years new pathologies have been described, as well as the association between neurology and immunology, by which it has been proven that diseases with neurological components are triggered by an autoimmune etiology, many of them driven by inflammatory processes generating histological changes, cellular and molecular damage. Understanding the pathophysiological mechanism behind these pathologies can expand the field of treatment. In this article we describe three clinical cases of patients with neurological pathologies with an autoimmune etiology such as myasthenia gravis, myoclonic encephalopathy and autoimmune encephalitis; all three cases were refractory to first line management and due to clinical evolution they required the use of monoclonal antibodies and intravenous human immunoglobulin resulting in clinical improvement.

Key words: Neuroimmunology, autoimmunity, treatment, rituximab, intravenous immunoglobulin, myasthenia gravis, myoclonic encephalopathy, autoimmune encephalitis.

* Médico Pediatra. Egresado del Instituto Nacional de Pediatría (INP).

** Médico adscrito del Servicio de Inmunología, INP.

*** Jefe del Servicio de Inmunología, INP.

**** Médico adscrito del Servicio de Neurología, INP.

***** Residente de 2do año de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica, INP.

INTRODUCCIÓN

Durante años se había considerado que el sistema inmunológico y el sistema nervioso se encontraban aislados el uno del otro, pero cada vez existe mayor evidencia de la interacción entre ambos con lo cual se ha podido definir un campo de estudio llamado neuroinmunología.

Existe un grupo de enfermedades con afección del sistema nervioso central (SNC) y periférico que está mediado inmunológicamente, hay varios mecanismos involucrados entre ellos la producción de autoanticuerpos los cuales pueden ser medibles a nivel de SNC, ocasionando enfermedades autoinmunes que son una de las causas de los síndromes paraneoplásicos clásicos y las encefalitis autoinmunes. La esclerosis múltiple, la encefalomielite aguda postinfecciosa, vasculitis primaria de sistema nervioso central son otras enfermedades neurológicas que se han descrito asociadas con la etiología autoinmune; además de aquellas patologías con compromiso sistémico que pueden implicar afección a nivel de SNC como el lupus eritematoso sistémico, entre otras.¹

FUNDAMENTOS DE LA NEUROINMUNOLOGÍA

Por años se había establecido que el SNC era un sitio con privilegio inmunológico, ya que las neuronas estaban separadas de vasos sanguíneos mediante una barrera física, la barrera hematoencefálica (BHE), que tiene una función tanto protectora como homeostática. Pero actualmente se considera que el privilegio inmunológico es relativo, se ha descrito que esta barrera se puede alterar durante los procesos inflamatorios, lo que conduce a cambios histológicos, como daño de células endoteliales o de las uniones entre las células, lo cual puede ser deletéreo. También existen cambios a nivel

molecular; receptores de IL-1B, IL-6 y TNF-a en las células endoteliales, al generarse un incremento de IL-1B y de TNF-a sistémico pueden ocasionar la activación de células endoteliales y expresión de ciclooxigenasa, lo cual puede contribuir a la inflamación, generación y persistencia de las enfermedades autoinmunes.^{1,2}

Existen elementos celulares vinculados con los mecanismos fisiopatogénicos de estas enfermedades, al producirse una alteración de estos factores se favorece a una pérdida de tolerancia inmunológica y desarrollo de las mismas (*Cuadro I*).

Es importante enfatizar el papel del linfocito B en la fisiopatogenia de las enfermedades autoinmunes, ya que pueden tener un papel de sensor, coordinador y regulador de la respuesta inmune. Entre los principales mecanismos propuestos que involucran al linfocito B como una célula importante en la fisiopatogenia de la autoinmunidad están los siguientes:³

- a) Existe producción de autoanticuerpos derivados de las células plasmáticas, estos autoanticuerpos se pueden producir de manera intratecal en varias enfermedades neuroinmunológicas.
- b) Se ha demostrado la presencia de IgG específicas para glicoproteína de la mielina del oligodendrocito y para la proteína básica de mielina en pacientes con esclerosis múltiple (EM).
- c) Se han detectado linfocitos B de memoria en líquido cefalorraquídeo y centros germinales en meninges de pacientes con EM.
- d) Tienen un papel en la regulación de la inflamación del SNC.
- e) Se han descrito autoanticuerpos contra glicopéptidos y glicoproteínas que pueden ocasionar desmielinización en el sistema nervioso periférico.

Cuadro I. Principales componentes involucrados en la fisiopatogenia de autoinmunidad a nivel de SNC.¹

Elemento descrito	Mecanismo fisiopatogénico
Adenosina	Molécula producida por neuronas y células de la glía; modula la función de SNC a través de varios receptores y es un regulador de la permeabilidad de la BHE para macromoléculas y células
Expresión de CD38/CD73	Es un regulador de la función de barrera a nivel tisular, regula la migración de leucocitos inducida por citocinas y células de adhesión al endotelio, estos mecanismos permiten la entrada de células inflamatorias y de citocinas que permiten la activación del sistema inmune innato y posteriormente adaptativo
Células de microglia	Importantes para la generación y mantenimiento de un ambiente inflamatorio
Células dendríticas	Importantes en la presentación de antígenos a los linfocitos T
Linfocitos T CD4+	Se encuentran principalmente a nivel de meninges y regiones perivasculares, cuando reconocen a su antígeno, reclutan macrófagos, lo que da lugar a la liberación de citocinas proinflamatorias y moléculas tóxicas
Linfocitos T CD8+	Se encuentran principalmente en el parénquima, cuando reconocen a su antígeno pueden empezar a atacar a otros oligodendrocitos y neuronas
Linfocitos B	Células protagonistas de la fisiopatogenia de estas enfermedades, ya que producen auto-anticuerpos contra la membrana o antígenos a diferentes niveles
Vasos sanguíneos linfáticos	Fundamentales para la respuesta inmune adaptativa, se han descrito a nivel cervical y meníngeo

Conociendo estos mecanismos, se ha ampliado el uso de tratamientos eficaces de manera exitosa mediante uso de plasmaféresis o inmunoglobulina intravenosa, además de la utilidad de anticuerpos monoclonales como el rituximab, que se ha empleado con éxito para eliminar linfocitos B y lograr mejoría clínica.

En la siguiente serie de casos presentaremos pacientes pediátricos con enfermedad neuroinmunológica que fueron tratados con buena respuesta con el uso de inmunosupresores, inmunoglobulina intravenosa (GGIV) y anticuerpo monoclonal del tipo anti-CD20.

CASOS CLÍNICOS

CASO 1

Masculino de tres años, inició su padecimiento nueve meses previos con infecciones de vías respiratorias superiores, acompañado de ptosis en párpado derecho de predominio vespertino, progresó a ser bilateral, se inició abordaje por sospecha de miastenia gravis (MG). Se inició prueba terapéutica con piridostigmina mejorando parcialmente y con primera determinación sérica de anticuerpos contra acetilcolina negativos. Sin embargo, cursó con neumonías graves en tres ocasiones, desencadenando crisis miasténicas requiriendo manejo con GGIV (2 g/kg/dosis), esteroide en los tres eventos, con lo cual presentó mejoría tras este tratamiento, por lo que se integró el diagnóstico de MG, al tratarse de un padecimiento autoinmune se inició inmunosupresor (mofetil micofenolato). Dos meses después reingresa por crisis miasténica y neumonía grave requiriendo manejo intensivo, administrándose nuevamente GGIV a dosis inmunomoduladora. Se descartó asociación con neoplasias (timoma), durante este evento se realizaron anticuerpos anti-MuSk, los cuales resultaron positivos y prueba de estimulación repetitiva con decremento del 10%, confirmando diagnóstico de MG. En otra hospitalización nuevamente cursó con insuficiencia respiratoria, por crisis miasténica. Por la gravedad que había presentado nuestro paciente se consideró como un caso refractario al tratamiento por lo que se agregó al tratamiento un ciclo de anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab) (375 mg/m²SC/dosis) por cuatro semanas y GGIV mensual a 1 g/kg/dosis, con lo cual presentó buena evolución clínica, desde entonces el paciente ha presentado mejoría de ptosis y no ha tenido nuevos eventos de crisis miasténica.

CASO 2

Femenino de dos años 10 meses de edad, inició padecimiento a los ocho meses de edad caracterizado por cuadro de infección de vías respiratorias superiores acompañado de fiebre, una semana posterior se agregan

movimientos involuntarios de ambos ojos, mioclonías, irritabilidad y ataxia troncal; se sospechó de encefalitis, se realizó tomografía cerebral simple y electroencefalograma sin alteraciones, punción lumbar con líquido ceforraquídeo: células 0, microproteínas de 21.2 mg/dL, glucosa 64 mg/dL (periférica 81 mg/dL), glóbulos rojos 148 células/mL, se inició con aciclovir por sospecha de encefalitis viral herpética y antiepilépticos por los movimientos oculares caóticos, a pesar de dicho tratamiento persistía la sintomatología más limitación para alimentación. Sospechando encefalopatía mioclónica se administró GGIV al 10% a dosis de 2 g/kg/dosis tras lo cual presenta parcial mejoría, logrando nuevamente la alimentación, mejoría de irritabilidad y mioclonías. Persistió con nistagmus rotacional y vertical de ambos ojos así como ataxia troncal con escala de discapacidad moderada a severa con necesidad de benzodiacepina por irritabilidad, se realizó resonancia magnética cerebral, torácica y abdominal así como PET-SC con metaiodobenzilguanidina en búsqueda de neoplasias las cuales se descartaron. Se concluyó que la paciente cursaba con encefalopatía mioclónica de la infancia (síndrome de Kinsbourne) iniciando prednisona a 1 mg/kg/día, sin embargo, con datos de actividad de la enfermedad, se agregó metotrexate como tratamiento inmunosupresor (7.5 mg/semanal); con mejoría progresiva pero con persistencia de sintomatología (irritabilidad, opsomoclonos, polimioclonias y ataxia troncal) y alteración de desarrollo psicomotor se decide inicio de rituximab (375 mg/m²SC/dosis) por cuatro semanas y GGIV mensual (2 g/kg/dosis). Tras dicho tratamiento presenta mejoría clínica notoria de irritabilidad, tono muscular, ataxia troncal y mioclonías, persiste opsoclonus pero categorizado como leve.

CASO 3

Masculino de nueve años de edad, con antecedente a los cinco años de edad, cursó con episodio de encefalitis viral, la cual remitió sin secuelas. A los ocho años inició con alteración de conducta con llanto fácil, pérdida del habla, no reconoce a familiares, irritabilidad y agresividad, iniciando risperidona, sin embargo, siete días después con deterioro neurológico, alternando con episodios de agresividad, somnolencia, lateralización de la marcha, crisis convulsivas y alteración de la deglución, se realizaron TAC y RMN: reportadas como normales. LCR microproteínas 17 mg/dL, glucosa de LCR: 65 mg/d, aspecto: agua de roca, sin película, dos células, negativo para herpes virus 1, 2, 6, 7 y enterovirus. EEG con lentificación de ondas sin actividad epileptiforme. Por la evolución y el antecedente de la encefalitis viral que había presentado previamente se sospechó en etiología autoinmune versus vasculitis de SNC, se realizaron estudios inmunológicos con com-

plemento normal, ANA: negativo, ANCA: negativo, anti beta 2 glicoproteína 1 tipo IgG, IgM, IgA, negativos, anticardiolipina IgA, IgG, IgM negativos y en abordaje de encefalitis autoinmune se solicitaron anticuerpos anti-receptor de NMDA (N-methyl-D-aspartato) en LCR los cuales se reportan positivos. Con lo que se estableció el diagnóstico de encefalitis autoinmune y se inició tratamiento con GGIV (2 g/kg), prednisona y micofenolato de mofetilo (1.5 g/día).

A los tres meses nuevamente con deterioro clínico importante, con crisis convulsivas a pesar de un tratamiento inmunosupresor adecuado. Por lo que se administró GGIV (1 g/kg/do), se realizó punción lumbar de control con anticuerpos anti-receptor de NMDA positivos, ante la refractariedad se decidió iniciar rituximab, (375 mg/m²SC/dosis) por cuatro semanas con lo cual ha presentado mejoría clínica. En seguimiento con prednisona en dosis de reducción y micofenolato con buena respuesta, con adecuado estado neurológico, sin alteración de la marcha, ya acude nuevamente a la escuela, el lenguaje ha mejorado, sin tener recaídas.

DISCUSIÓN

Los tres pacientes descritos presentaron enfermedades con afección neuroinmunológica con miastenia gravis, síndrome de Kinsbourne y encefalitis autoinmune respectivamente, cursaron como característica común que tuvieron una evolución insidiosa y que fueron refractarios al tratamiento convencional, con base en esteroide e inmunosupresores, en los tres casos fue necesaria la utilización de tratamiento con GGIV a dosis inmunomoduladora y con anti-CD20. La utilización de ambos fármacos ha sido descrita para estas enfermedades con buenos resultados.

En el caso de miastenia gravis (MG) es una enfermedad autoinmune, la cual se desarrolla a nivel de la membrana postsináptica de la unión neuromuscular con la formación de autoanticuerpos contra el receptor de acetilcolina (r-ACh).^{4,5} Raro en niños, su incidencia y prevalencia depende del área geográfica.⁵ Pineles et al. describen una prevalencia aproximada de 10 a 15%, de éstos el 90% cursan con características oftalmológicas (ptosis, oftalmoplejía y estrabismo), el 10% presenta debilidad sistémica muscular;⁶ se considera una presentación grave la afección en edad pediátrica, además de la presencia de disfagia, disfonía, la cual fluctúa durante el día generando complicaciones como broncoaspiración y mayor susceptibilidad a infecciones respiratorias;⁵ en el peor de los casos se ha descrito que un 15 a 20% pueden cursar con crisis miasténicas, definidas como insuficiencia respiratoria por debilidad de músculos respiratorios requiriendo soporte ventilatorio, como lo presentó nuestro paciente. El diagnóstico se realiza con la detección de autoanticuerpos contra

el r-ACh y hasta un 49% pueden presentar anticuerpos anti-MuSk positivos, que este grupo de pacientes eran descritos previamente como MG seronegativa. Otras pruebas documentadas son la prueba de Tensilon, prueba de estimulación repetitiva, además es necesario realizar estudios de imagen para descartar la presencia de timoma que puede estar asociado.⁵ En los pacientes con anticuerpos anti-MuSk positivos cursan con una presentación generalizada y con síntomas más graves, están afectados más frecuentemente músculos faciales y debilidad de músculos respiratorios, más frecuente que en otros pacientes con MG.⁷

El tratamiento de esta enfermedad es multidisciplinario y requiere varios fármacos en combinación, de manera inicial con inhibidores de acetilcolina, inmunosupresores, y en el caso de pacientes con evolución refractaria está descrita la GGIV, plasmaféresis, anti-CD20 y si se identifica timoma es necesario realizar timectomía. El uso de rituximab en el contexto de MG se ha recomendado en casos de afección moderada o grave que han sido refractarios a primera línea de tratamiento, así como en los pacientes con anticuerpos anti-MuSk positivos, con una tasa de respuesta del 84%.

El síndrome de Kinsbourne o encefalopatía mioclónica de la infancia, es una enfermedad neuroinmunológica rara con una incidencia estimada de 0.18 casos por millón por año,⁸ se puede manifestar a cualquier edad; en pediatría la edad promedio de presentación es de 1.5 a 2 años, en México se reportan la mayor parte de los casos entre los 6 y 36 meses de edad.⁹ Clínicamente se caracteriza por opsoclonus (movimientos oculares rápidos, conjugados, multidireccionales y caóticos), mioclonías (pueden afectar el tronco, extremidades y cara), ataxia, irritabilidad, alteraciones en lenguaje, problemas de sueño y efectos potencialmente devastadores sobre el desarrollo cerebral.^{10,11} La etiología generalmente es desconocida, en adultos y en niños puede ser secundaria a la vacunación, post o para infeccioso en el 40% y hasta en el 50% tienen origen en una neoplasia subyacente, fundamentalmente neuroblastoma.^{12,13} La patogénesis es secundaria a una reacción autoinmune con activación de linfocitos B y T, asociada con antígenos con reactividad cruzada, principalmente dirigidos contra el neuroblastoma y/o neuronas del cerebelo, además pueden cursar con datos inflamatorios en LCR. El tratamiento está encaminado a inhibir la respuesta inmunológica mediante la utilización de fármacos como GGIV, esteroides, e inmunosupresores. Se ha descrito que hasta el 70% de los pacientes pueden tener un curso crónico y con recaídas que pueden condicionar el desarrollo de déficit neurológico; se ha utilizado tratamiento monoclonal con anti-CD20, cuando los pacientes persisten con sintomatología a pesar de los primeros tratamientos o recaídas. También se ha descrito la utilización de una

terapia combinada de rituximab y GGIV con buena respuesta.^{9,10,14,15}

Finalmente la encefalitis autoinmune (EA) es un trastorno inflamatorio a nivel cerebral que está ocasionado por la presencia de autoanticuerpos contra una serie de blancos antigénicos, en el caso de la encefalitis por autoanticuerpos contra el receptor de NMDA fue descrita recientemente como causa importante de EA. La proteína N-metil-D-aspartato, es una proteína implicada en funciones mentales superiores como memoria así como plasticidad sináptica. Los receptores de NMDA, funcionan como canales de voltaje y canales iónicos que modulan la neurotransmisión excitatoria en el cerebro.¹⁶ En la EA existen autoanticuerpos contra el receptor sináptico del glutamato, de tipo IgG1 e IgG3, que bloquean las funciones excitatorias normales.

El cuadro clínico tiene una fase prodrómica, con síntomas generales, que la mayoría de los pacientes presentan, posteriormente una fase psicótica y/o crisis convulsivas, las cuales son de difícil control. Progresan a una fase afásica, que puede cursar con mutismo y finalmente una fase hiperquinética, con datos de inestabilidad autonómica.¹⁷ Más del 90% pueden tener al menos tres de las siguientes características: 1) manifestaciones psiquiátricas, 2) alteraciones en memoria, 3) alteraciones en el habla, 4) crisis convulsivas, 5) discinesias, 6) disminución en nivel de conciencia, 7) inestabilidad autonómica o hipoventilación, y se deben haber descartado de procesos infecciosos y/o neoplásicos.¹⁸ Para documentar el diagnóstico es necesario realizar punción lumbar en búsqueda de un foco infeccioso así como de determinación de anticuerpos contra el receptor NMDA. De manera complementaria se debe realizar RMN cerebral y electroencefalograma, así como estudios de imagen abdominal y en mujeres a nivel ovárico para descartar etiología neoplásica.

En cuanto al tratamiento se han descrito varias opciones terapéuticas, siendo la primera línea de tratamiento en esteroide sistémico, GGIV y plasmaféresis, cuando hay falla a esta primera línea de tratamiento se han utilizado con buena respuesta los anti-CD20, e inmunosupresores como ciclofosfamida y mofetil micofenolato, aún no se ha establecido cuál de estos tratamientos de segunda línea es mejor para el tratamiento de esta patología.

Dentro de los mecanismos benéficos de la GGIV que se han descrito en las enfermedades neuroinmunológicas, encontramos los siguientes:¹⁹

1. Se han detectado en GGIV niveles de anticuerpos contra citocinas, contra anti-idiotipo, contra moléculas de adhesión específicas, que ocasionan respuesta inflamatoria.
2. Neutralización de proteínas de complemento activadas, incluyendo las anafilotoxinas (C3a y C5a),

Cuadro II. Enfermedades neuroinmunológicas tratadas con GGIV y anti-CD20.^{21,22}

Enfermedades neuroinmunológicas

Encefalitis con anticuerpos anti-NMDAR
Síndrome atáxico opsoclonus-mioclonus
Miastenia gravis
Neuromielitis óptica
Lupus eritematoso sistémico con afección neurológica
Vasculitis de SNC
Encefalitis autoinmune (con anticuerpos contra canales de voltaje asociados con potasio y contra descarboxilasa ácido glutámico, GAD)
Esclerosis múltiple
Encefalitis de Rasmussen
Encefalitis asociada con anticuerpos tiroideos
Enfermedades desmielinizantes de SNC y SNP
Epilepsia autoinmune
Miopatías inflamatorias

además niveles elevados de GGIV pueden inhibir la captura de C3b y C4b a la superficie celular que puede ocasionar daño tisular.

3. Bloqueo de la vía de Fas-Fas ligando.
4. La fracción Fc IgG puede tener una actividad anti-inflamatoria o inmunomoduladora.
5. Bloqueo del receptor Fc neonatal, que puede ser el iniciador de la inflamación tisular mediada por anticuerpos. En general en los casos de enfermedades refractarias al tratamiento convencional, la utilización de anti-CD20 así como la GGIV se ha utilizado con buenos resultados en las siguientes enfermedades neuroinmunológicas (*Cuadro II*).^{20,21}

CONCLUSIÓN

Finalmente, como hemos revisado, el conocimiento acerca de las enfermedades neuroinmunológicas ha crecido de manera exponencial, lo que nos permite tener mayor información de la fisiopatogenia de cada una de estas entidades además de las células y citocinas involucradas, esto cobra vital importancia, ya que se pueden establecer tratamientos cada vez más específicos, para lograr remisión de la enfermedad así como limitar el daño y si es posible revertir secuelas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Selmi C, Barin JG, Rose NR. Current trends in autoimmunity and the nervous system. *J Autoimmun.* 2016; 75: 20-29.
2. Becher B, Spath S, Goverman J. Cytokine networks in neuroinflammation. *Nat Rev Immunol.* 2017; 17 (1): 49-59.

3. Dalakas MC. B cells as therapeutic targets in autoimmune neurological disorders. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008; 4 (10): 557-567.
4. Yang ZX, Xu KL, Xiong H. Clinical characteristics and therapeutic evaluation of childhood myasthenia gravis. *Exp Ther Med*. 2015; 9 (4): 1363-1368.
5. Finnis MF, Jayawant S. Juvenile myasthenia gravis: a paediatric perspective. *Autoimmune Dis*. 2011; 2011: 404101.
6. Pineles SL, Avery RA, Moss HE, Finkel R, Blinman T, Kaiser L et al. Visual and systemic outcomes in pediatric ocular myasthenia gravis. *Am J Ophthalmol*. 2010; 150 (4): 453-459.e3.
7. Lee JI, Jander S. Myasthenia gravis: recent advances in immunopathology and therapy. *Expert Rev Neurother*. 2016.
8. Ghia T, Kanhangad M, Alessandri AJ, Price G, Gera P, Nagarajan L. Opsoclonus-myoclonus syndrome, neuroblastoma, and insulin-dependent diabetes mellitus in a child: a unique patient. *Pediatr Neurol*. 2016; 55: 68-70.
9. Torres-Mayagoitia D, Dávila-Gutiérrez G, Hernández-Bautista VM, Vázquez-Estrada P, Rodríguez-Tapia J. Tratamiento de la encefalopatía mioclónica de la infancia (síndrome de Kinsbourne) con metotrexate y gammaglobulina endovenosa. *Acta Pediatr Mex*. 2013; 34 (6): 370-373.
10. Brunklaus A, Pohl K, Zuberi SM, de Sousa C. Outcome and prognostic features in opsoclonus-myoclonus syndrome from infancy to adult life. *Pediatrics*. 2011; 128 (2): e388-e394.
11. Hasegawa S, Matsushige T, Kajimoto M, Inoue H, Momonaka H, Oka M et al. A nationwide survey of opsoclonus-myoclonus syndrome in Japanese children. *Brain Dev*. 2015; 37 (7): 656-660.
12. Syrbe S, Merckenschlager A, Bernhard MK, Grosche J, Liebert UG, Hirsch W et al. Opsoclonus-myoclonus syndrome after adenovirus infection. *Springerplus*. 2015; 4: 636.
13. Maranhao MV, de Holanda AC, Tavares FL. Kinsbourne syndrome: case report. *Braz J Anesthesiol*. 2013; 63 (3): 287-289.
14. Battaglia T, De Grandis E, Mirabelli-Badenier M, Boeri L, Morcaldi G, Barabino P et al. Response to rituximab in 3 children with opsoclonus-myoclonus syndrome resistant to conventional treatments. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012; 16 (2): 192-195.
15. Leen WG, Weemaes CM, Verbeek MM, Willemsen MA, Rotteveel JJ. Rituximab and intravenous immunoglobulins for relapsing postinfectious opsoclonus-myoclonus syndrome. *Pediatr Neurol*. 2008; 39 (3): 213-217.
16. Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, Menniti FS, Vance KM, Ogden KK et al. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacol Rev*. 2010; 62 (3): 405-496.
17. Peery HE, Day GS, Dunn S, Fritzler MJ, Pruss H, De Souza C et al. Anti-NMDA receptor encephalitis. The disorder, the diagnosis and the immunobiology. *Autoimmun Rev*. 2012; 11 (12): 863-872.
18. Armangue T, Petit-Pedrol M, Dalmau J. Autoimmune encephalitis in children. *J Child Neurol*. 2012; 27 (11): 1460-1469.
19. Lunemann JD, Nimmerjahn F, Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in neurology--mode of action and clinical efficacy. *Nat Rev Neurol*. 2015; 11 (2): 80-89.
20. Dale RC, Brilot F, Duffy LV, Twilt M, Waldman AT, Narula S et al. Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease. *Neurology*. 2014; 83 (2): 142-150.
21. Nosadini M, Mohammad SS, Suppiej A, Sartori S, Dale RC, Group liNS. Intravenous immunoglobulin in paediatric neurology: safety, adherence to guidelines, and long-term outcome. *Dev Med Child Neurol*. 2016; 58 (11): 1180-1192.

Dirección para correspondencia:
Selma C. Scheffler Mendoza
Instituto Nacional de Pediatría.
Insurgentes Sur 3700 C
Col. Insurgentes Cuicuilco, 04530
Coyoacán, Ciudad de México
drascheffler@hotmail.com