

AUTOINMUNIDAD NEUROLÓGICA CASPR2 EN NIÑOS

AUTORES:

Liwen Wu; Fang Cai; Zhihing Zhuo; Dejun Wu; Tianyl Zhang;
Haiyang Yang; Zhenghui Xiao
Hospital Infantil de Hunan, Universidad del Sur de China

doi.org/10.55634/5.2.7

RESUMEN

Objetivo

Identificar las características clínicas de la autoinmunidad neurológica CASPR2 en niños y profundizar en la comprensión de la enfermedad para desarrollar estrategias de diagnóstico y tratamiento.

Métodos

Se realizó un análisis retrospectivo multicéntrico y una observación prospectiva de la autoinmunidad CASPR2 en los últimos 7 años.

Resultados

Veintiséis pacientes positivos para anti-CASPR2 fueron incluidos en este estudio, incluyendo 25 con positividad sérica y 3 con positividad en líquido cefalorraquídeo (LCR) (2 pacientes con positividad tanto sérica como en LCR); 3 pacientes fueron co-positivos con anticuerpos anti-NMDAR y 1 fue co-positivo con anticuerpos anti-GABABR. Once pacientes (6 que se manifestaron con epilepsia refractaria, 4 que se manifestaron con anomalías psicoconductuales y 1 acompañado de germinoma) presentaron títulos bajos de anticuerpos, exámenes de RM/EEG/LCR relativamente normales y mala respuesta a la inmunoterapia y por lo tanto fueron considerados falsos positivos (42,3%). Quince pacientes fueron diagnosticados con autoinmunidad neurológica relacionada con anti-CASPR2: 10 con encefalitis autoinmune (incluyendo 2 que se manifestaron como síndrome de Morvan y 1 cuya condición fue secundaria a encefalitis japonesa), 4 con características clínicas típicas de encefalopatía autoinmune y 1 con cerebelitis autoinmune. Los síntomas más comunes incluyeron trastornos de la conciencia (10/15), fiebre (8/15), síntomas psicológicos/conductas anormales (8/15),

trastornos del sueño (8/15), convulsiones (7/15), trastornos del movimiento (5/15), síntomas autonómicos (5/15), hiperexcitabilidad del nervio periférico/neuromiotonía (5/14) y debilidad/hemiplejía (4/15). La resonancia magnética cerebral reveló anomalías en 10 pacientes (66,7%). Los sitios más comunes de lesiones fueron la corteza cerebral (6/15, ampliamente distribuida en los lóbulos frontal, parietal, occipital y temporal) y el tálamo (5/15). Los registros de electroencefalografía (EEG) revelaron un fondo de ondas lentas en 13 pacientes (86,7%). Cinco de 15 pacientes mostraron leucocitos elevados en el LCR, y 4 de 15 pacientes mostraron niveles elevados de proteínas en el LCR. Trece pacientes recibieron inmunoterapia (se adoptó rituximab en 2 casos) y se recuperaron bien. Dos pacientes recibieron tratamiento sintomático, pero la recuperación fue lenta y estuvo acompañada de anomalías emocionales y retraso en el desarrollo.

Conclusiones

La enfermedad por autoanticuerpos anti-CASPR2 no es muy rara en niños y puede presentarse en la infancia. Los fenotipos clínicos más comunes de la autoinmunidad relacionada con CASPR2 fueron el fenotipo de encefalitis, incluyendo el síndrome de Morvan y la ataxia cerebelosa. También informamos por primera vez un caso de encefalitis autoinmune secundaria a encefalitis japonesa. El pronóstico de esta enfermedad es bueno y el rituximab puede utilizarse en pacientes que responden mal a la inmunoterapia convencional. La alta tasa de falsos positivos de anti-CASPR2 en la epilepsia refractaria y las anomalías psicoconductuales requieren mayor investigación.

PALABRAS CLAVE: Inmunidad, Pediatría, Neurología

INTRODUCCIÓN

La proteína 2 similar a la proteína asociada a la contactina (CASPR2) es una proteína de adhesión celular transmembrana de la familia de las neurexinas que se expresa en las neuronas de los sistemas nerviosos central y periférico¹. Juega un papel en la localización del complejo del canal de potasio dependiente de voltaje (VGKC), CASPR2 puede promover la agregación y el desarrollo de los canales de K (Kv1.1 y Kv1.2) en la región nodal proximal, lo que ayuda a formar axones y mantener su estabilidad². Los anticuerpos anti-CASPR2 se dirigen a múltiples epítomos de la proteína CASPR2, lo que puede provocar neuropatía cerebral y periférica al destruir la corriente de potasio axonal³. La enfermedad por autoanticuerpos anti-CASPR2 tiene un fenotipo clínico variable que incluye síndromes cerebelosos, epilepsia, síndromes de dolor, trastornos del movimiento, psicosis y asociaciones con neoplasias como el timoma. Los hombres de mediana edad y los ancianos son los más afectados por esta afección⁴. Qin et al informaron 25 pacientes, la mediana de edad de inicio de los síntomas fue de 42 años, 8 pacientes cumplieron los criterios para encefalitis límbica, se produjo una crisis epiléptica en 6 de estos 8 pacientes; 4 pacientes fueron diagnosticados como síndrome de Morvan⁵. Sin embargo, los datos sobre la autoinmunidad CASPR2 en niños son muy limitados. Tan et al informaron 6 niños con autoinmunidad CASPR2, todos los pacientes tenían encefalitis autoinmune, ningún paciente con afectación de nervios periféricos. El trastorno psicótico fue el síntoma más común. Más de la mitad de los pacientes manifestaron alteración de la conciencia, experimentaron trastornos del movimiento, dolores de cabeza o trastornos del sueño. Las crisis ocurrieron solo en una minoría de pacientes. Cuatro pacientes recibieron terapia de primera línea sola, y dos pacientes recibieron terapia de segunda línea. Todos los pacientes tuvieron resultados favorables sin recurrencia y no se encontró enfermedad neoplásica⁶. El laboratorio Mayo informó 6 niños con anticuerpos CASPR2, la encefalopatía, los síntomas neuropsiquiátricos y las crisis fueron comunes, un síndrome de dolor neuropático fue el hallazgo más común. Todos los pacientes recibieron inmunoterapia, 2 recayeron y requirieron inmunoterapia de mantenimiento⁷. Syrbe et al. describen 8 niños con síntomas neuropsiquiátricos y autonómicos de inicio reciente asociados con autoanticuerpos CASPR2. Todos los pacientes tenían hipertensión, seis pacientes recibieron tratamiento

antihipertensivo con un mínimo de 2 medicamentos, que mostraron un beneficio nulo o limitado para el control de la presión arterial elevada⁸. Por lo tanto, los fenotipos, las estrategias de tratamiento y los resultados de la autoinmunidad CASPR2 en niños tienen una gran heterogeneidad. Los clínicos deben continuar explorando y resumiendo la incidencia, las características clínicas, los fenotipos, los exámenes auxiliares, el diagnóstico, las estrategias de tratamiento y el pronóstico de la autoinmunidad CASPR2 en niños, para un estudio y comprensión en profundidad.

MÉTODOS

Sujetos pacientes y certificación

En Hunan se identificaron pacientes menores de 18 años con sospecha clínica de autoinmunidad neurológica mediante evaluación de autoanticuerpos neuronales.

Hospital Infantil, Hospital Infantil de Chenzhou, Hospital Popular de Longshan, Primer Hospital Afiliado de la Universidad de Zhengzhou y Hospital Central de Yiyang. Se midieron anticuerpos contra NMDAR-IgG, AMPA1-IgG, AMPA2-IgG, LGI1-IgG, CASPR2-IgG, GAD65-IgG, GABABR-IgG, MOG-IgG, GFAP-IgG y AQP4-IgG en suero y/o líquido cefalorraquídeo (LCR). Se registraron los datos clínicos y se realizó el seguimiento de los pacientes. Los principales datos clínicos recopilados incluyeron: características demográficas, síntomas y signos neurológicos, pruebas de laboratorio, resultados de imágenes, estrategias de tratamiento, evaluación de la eficacia y el pronóstico, e información de seguimiento. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los pacientes y sus padres. El estudio fue aprobado por los Comités de Ética del Hospital Infantil de Hunan y otros cuatro centros.

Desde 2020, hemos realizado análisis retrospectivos y observaciones prospectivas de autoinmunidad neurológica CASPR2 en múltiples centros. El período de observación fue de octubre de 2014 a octubre de 2021. Los criterios de inclusión: todos los pacientes reclutados tenían una alta sospecha clínica de tener encefalitis inmune, encefalopatía o epilepsia de causa desconocida con puntuación de Epilepsia y Encefalopatía (APE2) ≥ 4 ⁹; y los pacientes con anticuerpos CASPR2 positivos en suero y/o LCR. Los criterios de exclusión: sin síntomas neurológicos, o negativos para anticuerpos CASPR2, o con datos incompletos o pérdida de seguimiento. Finalmente,

hubo 12 pacientes reclutados retrospectivamente y 14 pacientes reclutados prospectivamente.

Pruebas de anticuerpos automáticos

Las muestras se analizaron para NMDAR-IgG, AMPA1-IgG, AMPA2-IgG, LGI1-IgG, CASPR2-IgG, GAD65-IgG, GABABR-IgG, MOG-IgG, GFAP-IgG y AQP4-IgG utilizando un ensayo basado en células (CBA). El LCR no se diluyó, mientras que el suero se diluyó con 1:10. Las células HEK293T se cotransfectaron con el antígeno diana y pcDNA3.1-EGFP. Treinta y seis horas después de la transfección, las células HEK293T se fijaron con paraformaldehído al 4% durante 20 min. La detección de GFAP-IgG requirió una permeabilización adicional con Triton X-100 al 0,1% en solución salina tamponada con fosfato (PBS) durante 20 min. Las células se incubaron con las muestras durante 2 horas y, posteriormente, se inmunomarcadas con un anticuerpo secundario AlexaFluor 546 contra IgG humana (1:1000; Thermo Scientific) durante 1 hora a temperatura ambiente. Las imágenes se obtuvieron mediante un microscopio de fluorescencia Zeiss Axiovert A1. Se obtuvieron cien muestras de suero de control de donantes voluntarios sanos.

Según el título de anticuerpos, utilizamos los símbolos + a ++++ para representar los resultados de anticuerpos positivos. En la Figura 1 se muestran imágenes representativas de cada intervalo. Debido a las limitaciones de las condiciones en China (el costo de las pruebas es elevado y no existe seguro médico), el método CBA utilizado en nuestra cohorte no se basa en células vivas, sino en células fijas. Por lo tanto, nuestro análisis del título de anticuerpos es un análisis semicuantitativo, basado en la intensidad de la señal de fluorescencia. El título de anticuerpos suele ser menor que el de las células vivas.

RESULTADOS

Información general sobre pacientes positivos para CASPR2-IgG

Las indicaciones para la prueba de anticuerpos para los pacientes incluyeron sospecha clínica de encefalitis autoinmune, encefalopatía desmielinizante y epilepsia de causa desconocida con una puntuación de Epilepsia y Encefalopatía (APE2: como un modelo para predecir la detección de estos Abs basado en la presentación clínica

de los pacientes y la evaluación neurológica inicial) ≥ 4 ⁹. Durante un período de 7 años, se analizaron más de 3000 muestras de pacientes pediátricos con sospecha clínica de autoinmunidad neurológica. Los anticuerpos positivos más comunes fueron contra NMDAR (128/1358 en LCR), MOG (96/550 en suero) y GFAP (45/278 en suero). Se encontraron tres pacientes positivos para anticuerpos LGI1 (3/2658 en suero) entre nuestras muestras. No hubo anticuerpos GAD-65 positivos en nuestro estudio. Se identificaron un total de 26 pacientes positivos para anti-CASPR2 (26/2658 en suero y 3/2016 en LCR) entre los examinados. Los resultados de los títulos de anticuerpos para anti-CASPR2 fueron los siguientes: +++ para 2 pacientes, ++ para 2 pacientes y + para 22 pacientes; 25 pacientes mostraron positividad en suero y 3 mostraron positividad en LCR (incluidos 2 pacientes con positividad tanto en suero como en LCR). Tres pacientes fueron positivos para anticuerpos anti-NMDAR (2 en LCR, 1 en suero y LCR) y 1 paciente fue positivo para anticuerpos anti-GABABR en LCR.

Se detectaron bandas oligoclonales en 4 pacientes, sin obtener resultados positivos. Todos los pacientes se sometieron a exámenes de detección de tumores, incluyendo radiografía de tórax o tomografía computarizada pulmonar, ecografía Doppler color o tomografía computarizada de tiroides, sistema reproductivo, órganos o ganglios linfáticos en la cavidad abdominal y pélvica; y detección de anticuerpos antitumorales en sangre periférica en algunos pacientes. No se encontraron casos con tumores fuera del sistema nervioso central.

Entre los 26 pacientes con anticuerpos anti-CASPR2 positivos, 17 eran varones y 9 mujeres. La edad de inicio varió entre 5 meses y 14 años: 4 pacientes presentaron la enfermedad entre los 0 y 3 años; 6 pacientes, entre los 4 y 6 años; 11 pacientes, entre los 7 y 9 años; 4 pacientes, entre los 10 y 12 años; y 1 paciente presentó la enfermedad a una edad superior a los 12 años. La edad de inicio más frecuente fue entre los 4 y 9 años. El periodo medio de seguimiento fue de 22 meses (rango: 3-62).

Clínica y análisis del espectro de la enfermedad relacionada con autoanticuerpos Caspr2

Los fenotipos clínicos clave incluyeron encefalitis (incluidas encefalitis/encefalopatía/cerebelitis autoinmune), epilepsia refractaria, alteraciones

psicoconductuales y tumores combinados. Considerando la posibilidad de falsos positivos de anticuerpos anti-CASPR2, clasificamos a los pacientes según su fenotipo clínico principal, examen complementario, tratamiento y pronóstico.

La enfermedad relacionada con autoanticuerpos CASPR2 se manifestó principalmente como un fenotipo de encefalitis en 15 pacientes.

Quince pacientes presentaron fenotipo de encefalitis: 10 con encefalitis autoinmune (2 de los cuales presentaron síndrome de Morvan), 4 con características clínicas típicas de encefalopatía autoinmune y 1 con cerebelitis autoinmune. Tres pacientes presentaron encefalitis autoinmune coexistente con positividad de anticuerpos anti-NMDAR. Un paciente presentó síndrome de Morvan coexistente con positividad de anticuerpos anti-GABABR. Un paciente presentó encefalitis autoinmune secundaria a encefalitis japonesa. Los resultados de los títulos de anticuerpos para anti-CASPR2 fueron los siguientes: +++ para 2 pacientes, ++ para 2 pacientes y + para 11 pacientes; 3 pacientes mostraron positividad en LCR (incluidos 2 con positividad tanto en suero como en LCR).

La edad de inicio osciló entre 5 meses y 14 años, siendo la mediana de 6 años y 5 meses. Los síntomas más comunes de estos 15 pacientes incluyeron trastornos de la conciencia (10/15), fiebre (8/15), síntomas psicológicos/conductas anormales (8/15), trastornos del sueño (8/15), convulsiones (7/15), trastorno del movimiento (5/15), síntomas autonómicos (5/15), hiperexcitabilidad del nervio periférico/neuromiotonía (5/14) y debilidad/hemiplejía (4/15). Los síntomas autonómicos (5/15) incluyeron 5 casos de hiperhidrosis, 4 casos de hipertensión, 4 casos de disfunción gastrointestinal y 2 casos de arritmia paroxística. No se incluyeron síntomas como hiperhidrosis, irritabilidad y taquicardia causados por la administración de altas dosis de esteroides. No hubo ningún paciente con discapacidad visual simple o paraplejía.

La resonancia magnética cerebral (Fig. 2) reveló anomalías en 10 pacientes (66,7%). Los sitios más comunes de lesiones fueron la corteza cerebral (6/15, ampliamente distribuidas en los lóbulos frontal, parietal, occipital y temporal), el tálamo (5/15), el núcleo caudado (3/15), el pedúnculo cerebral (3/15), la sustancia blanca (2/15), el

hipocampo (2/15), el globo pálido (2/15) y el cuerpo calloso (1/15). Los registros de electroencefalografía (EEG) revelaron un fondo de ondas lentas en 13 pacientes (86,7%).

Dos (21,43%) de los cuales presentaban descargas de ritmo delta. En cuatro pacientes se encontraron descargas epileptiformes originadas en los lóbulos frontal y temporal.

(26,7%), y un paciente presentó epilepsia parcial continua (EPC). A los 15 pacientes se les realizó una punción lumbar; 5/15 mostraron un recuento elevado de leucocitos (rango 59–390) en el LCR, y 4/15 mostraron un recuento elevado de proteínas (rango 0,593–0,72) en el LCR. Las alteraciones en el LCR no fueron muy frecuentes en pacientes con mutaciones relacionadas con CASPR2. Las pruebas de patógenos del LCR fueron negativas en todos los pacientes. Para las estrategias de tratamiento, 13 pacientes recibieron inmunoterapia, incluyendo inmunoglobulina intravenosa (IVIG) en 3, IVIG más prednisona en 2, IVIG más metilprednisolona intravenosa (IVMP) más prednisolona en 5, IVMP más prednisona en 1, IVIG más IVMP más prednisona más rituximab en 1, e IVIG más IVMP más prednisona más intercambio de plasma (PE) en 1. Las puntuaciones de la Escala de Rankin modificada (mRS) antes del tratamiento fueron 5 en seis pacientes, 4 en dos pacientes, 3 en tres pacientes y 2 en dos pacientes. Después del tratamiento, doce pacientes tuvieron una puntuación mRS de 0, y uno de ellos tuvo pérdida de memoria. Un paciente tuvo una puntuación mRS de 1, con un trastorno motor de la mano izquierda; el tiempo de seguimiento del paciente fue de solo 3 meses después de la inmunoterapia, y el paciente está en recuperación. Dos pacientes recibieron terapia sintomática (debido a razones económicas y a los efectos secundarios de las hormonas, la familia rechazó la inmunoterapia). Las puntuaciones de la escala mRS antes del tratamiento fueron de 4 y 5. Tras tres años de seguimiento, los síntomas de estos dos pacientes mejoraron gradualmente, y las puntuaciones de la escala mRS fueron de 1 y 0, respectivamente; un paciente presentó agitación emocional y el otro, retraso en el desarrollo.

Breves descripciones de casos

El paciente N.º 3, un niño de 6 años, desarrolló neuromiotonía y dolor neuropático, trastornos del

movimiento, trastornos del sueño, irritabilidad, dificultades para comer y cambios cognitivos. Se detectaron anticuerpos CASPR2 y GABABR en su suero y LCR. Fue tratado con inmunoglobulina intravenosa (IVIG) (2 g/kg/día durante 5 días) y metilprednisolona intravenosa (IVMP) (3 ciclos de 20 mg/kg/día durante 3 días alternando con 4 días de descanso). Un mes después, sus síntomas no habían mejorado, sus títulos de CASPR2 no habían disminuido y la resonancia magnética cerebral (Fig. 2-A1/A2) reveló nuevas lesiones. Fue tratado con rituximab (375 mg/m², una vez por semana, 4 veces) y mejoró notablemente. Un mes después del tratamiento con rituximab, todos sus síntomas habían desaparecido, los resultados de su resonancia magnética se habían normalizado y la prueba de anticuerpos CASPR2 fue negativa. Además, durante el tratamiento, observamos que la carbamazepina tuvo un efecto significativo en el alivio de los síntomas de la miotonía.

El paciente N.º 5 era el más joven, con tan solo 5 meses de edad al inicio de los síntomas. Sus principales síntomas incluían fiebre, convulsiones recurrentes, alteración de la conciencia e irritabilidad. La resonancia magnética cerebral (Fig. 2-B1/B2) mostró lesiones en el globo pálido, el cuerpo caloso y el pedúnculo cerebral. El recuento de leucocitos, las proteínas, el cultivo bacteriano y el análisis macrogénico para detectar ácido nucleico viral en el líquido cefalorraquídeo fueron normales. Se detectó la presencia de anticuerpos CASPR2 en el suero. Recibió tratamiento sintomático, incluyendo ventilación mecánica. Sus síntomas mejoraron gradualmente y su desarrollo progresó progresivamente tras la rehabilitación. A los 2 años y 6 meses de edad, ya podía hablar y caminar de forma independiente.

La paciente N.º 6, una niña de 2 años, presentó fiebre, convulsiones recurrentes, pérdida del conocimiento, trastornos del sueño y del movimiento, y síntomas psicológicos. Se detectaron anticuerpos anti-CASPR2 y anti-NMDAR. La resonancia magnética cerebral (Fig. 2-C1/C2) mostró lesiones extensas en la corteza y el tálamo, con realce meníngeo de las lesiones corticales. Los síntomas en la fase aguda fueron muy graves, pero mejoraron notablemente tras la administración de inmunoglobulina intravenosa (IVIG) y seis meses de tratamiento con esteroides. La paciente pudo asistir a la escuela con normalidad y su inteligencia era normal.

La paciente n.º 8, una niña de 5 años, presentó dos episodios de fiebre y convulsiones en el transcurso de una semana. Los síntomas se resolvieron espontáneamente. La resonancia magnética cerebral mostró extensas lesiones corticales (Fig. 2D). No obstante, se continuó el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IGIV) para prevenir el empeoramiento de los síntomas clínicos. Durante los 15 meses de seguimiento, no se observó recurrencia de los síntomas.

El paciente N.10, un niño de 6 años, fue ingresado en el hospital por fiebre, ataxia y respuestas lentas. El EEG mostró un fondo de ondas bajas y la RM cerebral mostró lesiones en el tálamo y el núcleo caudado (Fig. 2-E1/E5), con leucocitos elevados en el LCR. El anticuerpo anti-CASPR2 fue positivo en el LCR y negativo en el suero, mientras que el NMDAR fue inicialmente negativo tanto en el LCR como en el suero. Fue tratado con IVIG + IVMP, y los síntomas clínicos mejoraron. Un mes después de ser dado de alta del hospital, presentó hemiplejía e irritabilidad. La RM cerebral reveló nuevas lesiones en el pedúnculo cerebral (Fig. 2-E2/E5), y el anticuerpo anti-NMDAR fue positivo en el LCR, pero el anticuerpo anti-CASPR2 fue negativo. Fue tratado nuevamente con IVMP y luego con rituximab. Las lesiones en la resonancia magnética cerebral (Fig. 2; E3/E4/E7/E8, E1/E5, E2/E6, E3/E7 y E4/E8 representan los días 4, 16, 30 y 50 posteriores al inicio de los síntomas, respectivamente) disminuyeron tras la inmunoterapia. La hemiplejía mejoró (un mes después del alta), pero de forma incompleta, y el paciente permanece en seguimiento.

La paciente N.º 11, una niña de 12 años, fue diagnosticada inicialmente con encefalitis japonesa. El 24 de julio de 2021, presentó fiebre alta, convulsiones, alteración de la conciencia e insuficiencia respiratoria central. La resonancia magnética cerebral mostró lesiones simétricas en ambos tálamos, leucocitos elevados y anticuerpos positivos contra la encefalitis japonesa en el líquido cefalorraquídeo en fase aguda. Tras el tratamiento sintomático, sus síntomas clínicos remitieron gradualmente y fue dada de alta el 19 de agosto. El 24 de agosto, volvió a presentar convulsiones, síntomas psicológicos y alteración de la conciencia. La resonancia magnética cerebral mostró lesiones en ambos tálamos. El anticuerpo CASPR2 fue positivo, mientras que los anticuerpos NMDAR y otros anticuerpos inmunitarios fueron negativos. Se consideró que padecía encefalitis

autoinmune relacionada con anticuerpos CASPR2 secundaria a encefalitis B, y los síntomas remitieron tras la inmunoterapia.

La paciente N.12, una niña de 14 años, presentó principalmente marcha atáxica, leucocitos elevados y proteínas en el LCR, sin síntomas de encefalitis o Encefalopatía. Su electroencefalograma y resonancia magnética cerebral fueron normales. Se le diagnosticó cerebelitis autoinmune y se recuperó completamente tras la administración de inmunoglobulina intravenosa (IVIG) + metilprednisolona intravenosa (IVMP) y prednisona oral durante un mes. Fue la única paciente con un electroencefalograma normal entre 15 pacientes diagnosticados con enfermedades autoinmunes relacionadas con CASPR2.

La enfermedad relacionada con autoanticuerpos CASPR2 se manifestó principalmente como epilepsia refractaria en 6 pacientes.

Seis pacientes presentaron epilepsia refractaria, que se manifestó como crisis focales recurrentes. Los títulos de anticuerpos para anti-CASPR2 fueron positivos en suero para todos los pacientes. La resonancia magnética cerebral reveló anomalías en un paciente con esclerosis tuberosa (ET) y otro con displasia cortical focal (DCF), mientras que los 4 pacientes restantes tuvieron resonancias magnéticas normales. Los resultados del EEG fueron anormales en todos los pacientes: se observaron cargas epilépticas en 5 (83,3%) pacientes, un fondo de ondas lentas en 2 (33,3%) pacientes, brotes de ritmo delta en un paciente y epilepsia parcial continua (EPC) en un paciente. Se examinaron leucocitos, concentración de proteínas y autoanticuerpos en el LCR en cuatro pacientes y fueron normales.

El paciente N.º 16 presentó crisis epilépticas focales. La resonancia magnética cerebral reveló múltiples lesiones corticales. Fue tratado con inmunoglobulina intravenosa (IVIG) y fármacos antiepilépticos (FAE), pero las crisis recurrentes persistieron. Las pruebas genéticas mostraron mutaciones patogénicas en el gen TSC1, lo que confirmó el diagnóstico de esclerosis tuberosa.

El paciente N.º 17 presentaba dolor neuropático e irritabilidad, sin alteraciones específicas en la resonancia magnética ni en el análisis del líquido cefalorraquídeo. Fue

tratado con inmunoglobulina intravenosa, prednisolona y fármacos antiepilépticos, pero persistió convulsiones recurrentes durante los tres años de seguimiento.

El paciente N.21 también presentó crisis focales recurrentes, y el EEG y la resonancia magnética indicaron anomalías en el lóbulo parietal izquierdo. Fue tratado con metilprednisolona intravenosa, prednisona y antiepilépticos, pero respondió mal. Finalmente, logró estar libre de crisis tras la cirugía, y el examen anatomopatológico confirmó el diagnóstico de displasia cortical focal.

En cuanto a las estrategias de tratamiento, todos los pacientes fueron tratados con fármacos antiepilépticos (FAE); un paciente fue tratado con IVIG, otro con IVIG más prednisolona y otro con IVMP más prednisolona. Las puntuaciones de la escala mRS antes del tratamiento fueron de 2 en cuatro pacientes y de 1 en dos. Después del tratamiento, las puntuaciones de la escala mRS fueron de 1 en cuatro pacientes. Un paciente logró estar libre de crisis epilépticas tras el tratamiento con FAE. El paciente con displasia cortical focal (DCF) estuvo libre de crisis tras la cirugía. La frecuencia de las crisis de los otros cuatro pacientes disminuyó. Entre estos seis pacientes, el uso de inmunoterapia tuvo poca correlación con el pronóstico.

Cuatro pacientes presentaron anomalías psicoconductuales. Tres pacientes manifestaron principalmente con monólogos internos, risitas nerviosas, alucinaciones, irritabilidad, trastornos sociales, miedo, etc. Un paciente manifestó cambios de personalidad y trastornos del sueño. Los resultados de los títulos de anticuerpos eCASPR2 fueron todos positivos en suero: ++ para 1 paciente y + para 3 pacientes. La resonancia magnética cerebral y el electroencefalograma fueron normales en todos los pacientes. Se examinaron los leucocitos, la concentración de proteínas y los autoanticuerpos en el líquido cefalorraquídeo en dos pacientes, y ambos fueron normales.

El paciente N.º 22 fue tratado con inmunoglobulina intravenosa (IVIG) más prednisolona. Sus síntomas mejoraron, con puntuaciones de la escala mRS de 3/0 antes y después del tratamiento.

Los pacientes N.23 y N.24 solo recibieron tratamiento sintomático; el paciente N.24 mejoró hasta la normalidad,

con puntuaciones mRS antes/después del tratamiento de 1/0, mientras que los síntomas clínicos del paciente N.23 no mejoraron, con puntuaciones mRS antes/después del tratamiento de 3/3.

El paciente N.25 (con título de anticuerpos ++) fue tratado con IVIG + IVMP + prednisona + micofenolato mofeil, pero los síntomas clínicos no mejoraron; las puntuaciones mRS antes/después del tratamiento fueron 3/3.

Un paciente presentó una enfermedad relacionada con autoanticuerpos anti-CASPR2 acompañada de un tumor.

El paciente N.º 26 presentó hemiplejía del miembro izquierdo y cefalea. La resonancia magnética cerebral mostró lesiones en el globo pálido derecho y el mesencéfalo. El electroencefalograma reveló baja actividad eléctrica en las áreas central, parietal y temporal derechas, con concentraciones normales de leucocitos y proteínas en el líquido cefalorraquídeo. El título de anticuerpos anti-CASPR2 en suero fue positivo.

Fue tratado con metilprednisolona intravenosa y prednisona, pero no mostró mejoría. Finalmente, mediante biopsia cerebral, se le diagnosticó germinoma.

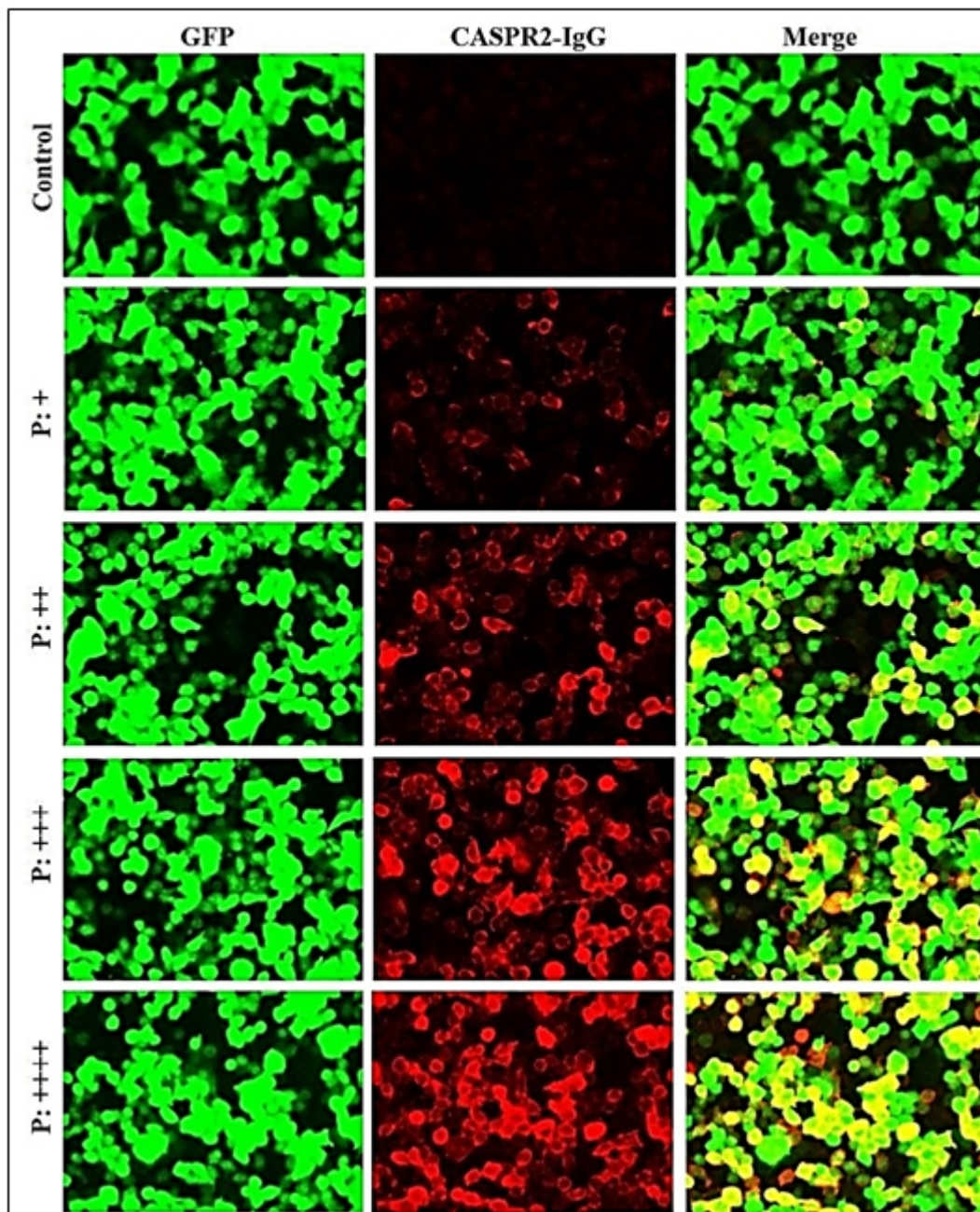


FIGURA 1: Se analizó la presencia de CASPR2-IGG en suero mediante un ensayo basado en células (CBA) utilizando células HEK293T transfectadas transitoriamente con CASPR2 humano de longitud completa y PCDNA3.1-EGFP (barra de escala: 20 µm). La IgG del paciente se unió a las células transfectadas con CASPR2 y mostró fluorescencia roja como control positivo.

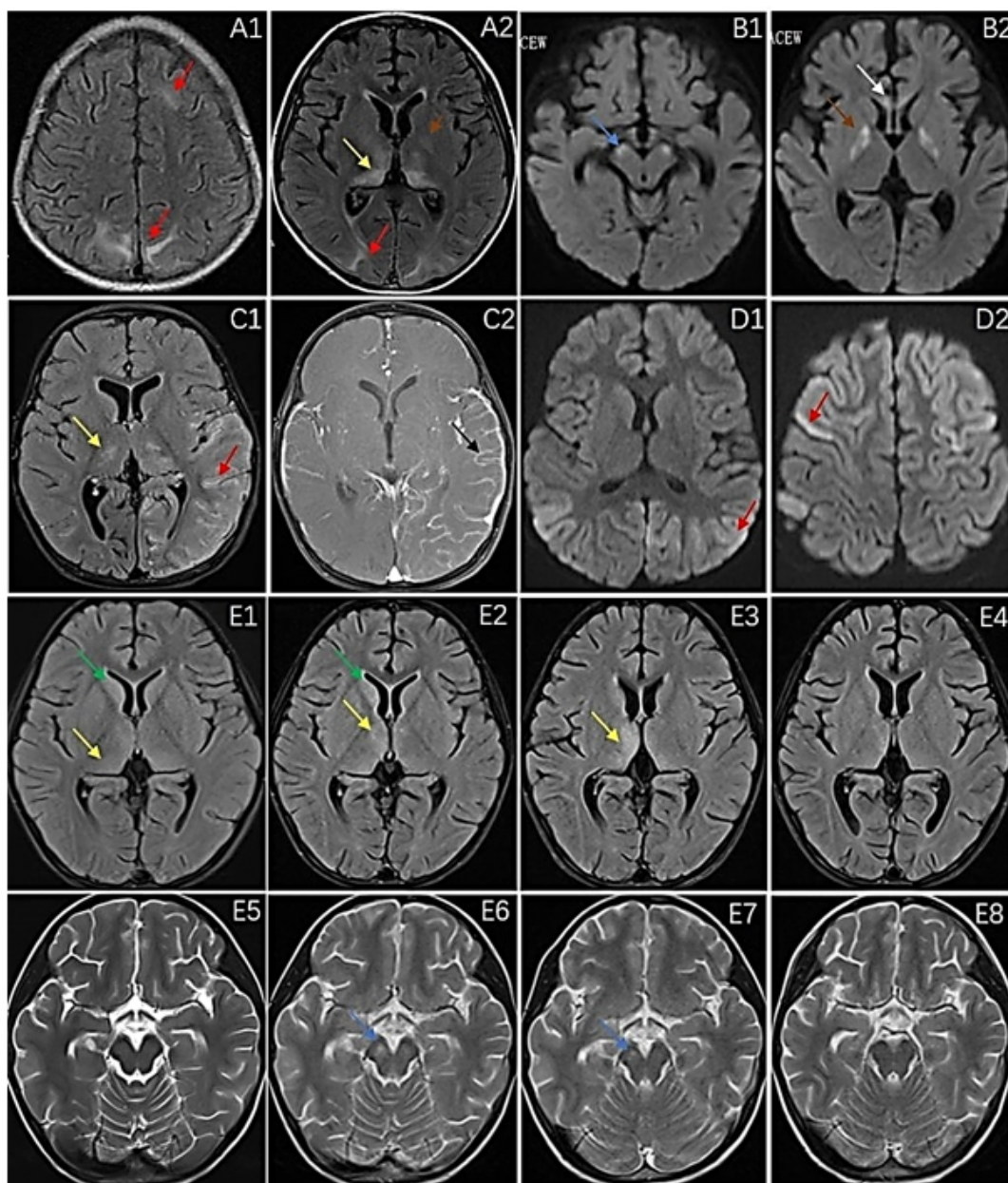


FIGURA 2:

Características de la resonancia magnética cerebral de los pacientes n.º 3, n.º 5, n.º 6, n.º 8 y n.º 10. El paciente n.º 3, un niño de 6 años, presentó un cuadro clínico-radiológico de síndrome de Morvan que incluía lesiones multifocales en la corteza occipital y parietal y el tálamo (A1, A2). El paciente n.º 5, un niño de 5 meses, presentó encefalopatía y anomalías bilaterales en la resonancia magnética en el globo pálido, el cuerpo calloso y el pedúnculo cerebral (B1-B2). La paciente n.º 6, una niña de 2 años, presentó un cuadro clínico-radiológico de encefalitis autoinmune, que incluía lesiones corticales en los lóbulos frontal, parietal, occipital y temporal, así como en el tálamo, y lesiones corticales que mostraban realce con la administración de gadolinio (C1-C2). La paciente n.º 8, una niña de 5 años, presentó dos episodios de fiebre y convulsiones en el lapso de una semana. La resonancia magnética cerebral mostró extensas lesiones corticales en los lóbulos frontal, parietal, occipital y temporal (D1-D2). El paciente n.º 10, un niño de 6 años, presentó fiebre, ataxia y respuestas lentas. La resonancia magnética cerebral (E1-E8) mostró una serie de cambios, incluyendo lesiones en el tálamo, el núcleo caudado y el pedúnculo cerebral (E1/E5, E2/E6, E3/E7, E4/E8, que representan los días 4, 16, 30 y 50 después del inicio, respectivamente). Se utilizaron secuencias de recuperación de inversión atenuada por fluidos en A1, A2, C1, E1-E4 y C2, que muestran realce con la administración de gadolinio. Se utilizaron secuencias T2 en E5-E8. Se utilizó la técnica de imágenes ponderadas por difusión en B1, B2, D1 y D2. Las flechas rojas representan lesiones corticales múltiples, las flechas amarillas: tálamo, las flechas azules: pedúnculo cerebral, las flechas verdes: núcleo caudado, las flechas marrones: globo pálido, la flecha blanca: cuerpo calloso y la flecha negra: realce meníngeo.

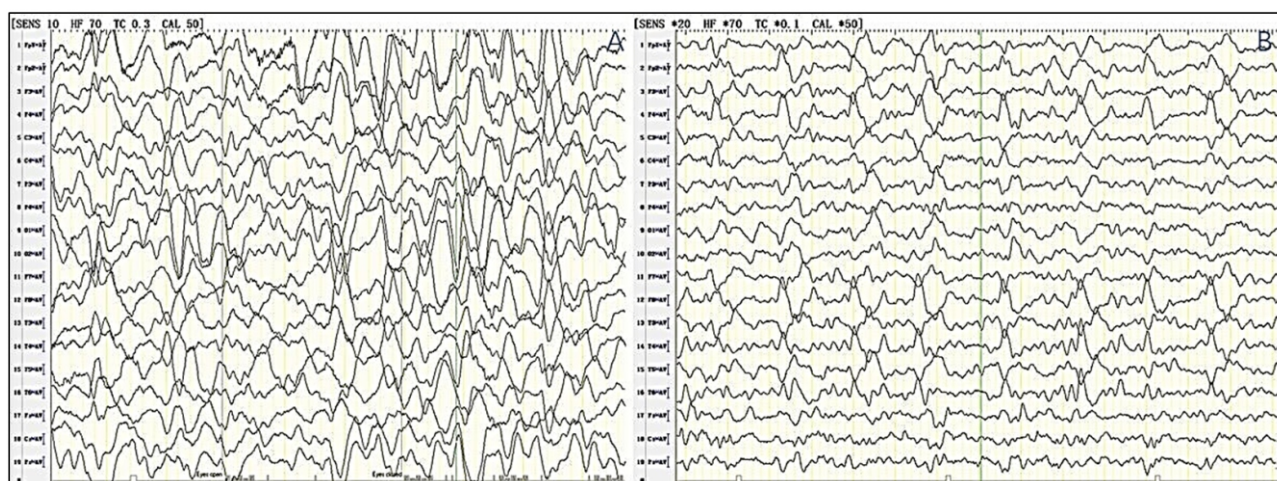


FIGURA 3:

CARACTERÍSTICAS DEL EEG DEL PACIENTE N4, NIÑO DE 6 AÑOS, QUE PRESENTÓ EPILEPSIA REFRACTARIA.
A: RITMO DELTA DIFUSO DURANTE EL PERÍODO DE VIGILIA;
B: ONDAS PERIÓDICAS DEL ÁREA FRONTAL Y TEMPORAL DERECHA DURANTE EL SUEÑO .

ANÁLISIS COMPLETO DE PACIENTES CON RESULTADO FALSO POSITIVO PARA AUTOINMUNIDAD NEUROLÓGICA ANTI-CASPR2

Basándonos en los síntomas clínicos, la resonancia magnética, el electroencefalograma, los cambios en el líquido ceforraquídeo, los títulos de anticuerpos, la positividad conjunta con otros anticuerpos, la respuesta a la inmunoterapia y otros hallazgos significativos (como los antecedentes y los exámenes patológicos), realizamos un análisis exhaustivo de los 26 pacientes (Tabla 2) para distinguir entre casos verdaderos y falsos positivos de autoinmunidad relacionada con CASPR2 y para explorar la correlación entre el fenotipo clínico y el anticuerpo anti-CASPR2 positivo.

Entre los 26 pacientes con anticuerpos anti-CASPR2 positivos, los 15 que presentaron encefalitis/encefalopatía autoinmune probablemente podrían haber sido diagnosticados con autoinmunidad neurológica anti-CASPR2, ya que sus síntomas y signos clínicos, así como las alteraciones en el EEG, el LCR y la resonancia magnética, fueron consistentes con las características de las enfermedades autoinmunes. Los títulos de anticuerpos anti-CASPR2 fueron más elevados y se presentaron con mayor frecuencia junto con otros anticuerpos autoinmunes que en el resto de los pacientes. La respuesta a la inmunoterapia fue muy buena: el pronóstico de los 13 pacientes que recibieron

inmunoterapia fue muy bueno, y los 2 que no la recibieron presentaron cierto grado de secuelas.

En los 6 pacientes que manifestaron epilepsia refractaria, no pudimos confirmar que su etiología estuviera relacionada con el anticuerpo CASPR2. Los síntomas principales de estos pacientes fueron principalmente epilepsia recurrente. El paciente N.º 17 presentó cambios emocionales como irritabilidad, pero el efecto de la inmunoterapia fue escaso; los resultados del LCR y la resonancia magnética no mostraron cambios específicos y los títulos de anticuerpos fueron bajos. El uso de la inmunoterapia tuvo poco efecto en el pronóstico.

En los cuatro pacientes que presentaron alteraciones psicoconductuales, no se pudo confirmar que su etiología estuviera relacionada con el anticuerpo CASPR2. No mostraron evidencia sólida de encefalopatía ni encefalitis, salvo alteraciones psicoconductuales, y no se observaron cambios específicos en el líquido ceforraquídeo ni en la resonancia magnética. El uso de inmunoterapia tuvo escaso efecto en el pronóstico.

Evidentemente, en el paciente diagnosticado con germinoma, la positividad del anticuerpo CASPR2 probablemente estaba relacionada con el tumor, y la inmunoterapia no fue efectiva. Esto sugiere que la positividad del anticuerpo CASPR2 en este paciente podría deberse a un síndrome paraneoplásico.

DISCUSIÓN

El descubrimiento continuo de nuevas formas de encefalitis asociadas con anticuerpos autoinmunes ha cambiado los paradigmas para el diagnóstico y tratamiento de trastornos que antes eran desconocidos o estaban mal caracterizados¹⁰. Hasta la fecha, la encefalitis anti-NMDAR se ha identificado como el subtipo más común en pacientes pediátricos, pero los informes de enfermedad por anticuerpos anti-MOG son cada vez más frecuentes. También hay un número creciente de informes de pacientes con positividad para múltiples anticuerpos⁷. La encefalitis relacionada con anti-CASPR2 en niños se informa raramente. Los fenotipos, las estrategias de tratamiento y los resultados de la autoinmunidad CASPR2 en niños tienen una gran heterogeneidad y necesitan ser explorados más a fondo. Por lo tanto, en este estudio, informamos 26 niños con anticuerpos anti-CASPR2 positivos, para analizar sus características clínicas, cambios en la RM, estrategias de tratamiento y resultados, con el objetivo de proporcionar pistas para que los clínicos comprendan la autoinmunidad CASPR2 en niños.

De 2010 a 2019, se incluyeron un total de 667 pacientes en una revisión de investigación, con una edad media de 54 años⁴. Solo el 0,1% de 13.319 pacientes pediátricos sometidos a evaluación serológica fueron identificados como positivos para LGI1 y CASPR2-IgG¹¹. En una revisión de la autoinmunidad LGI1 y CASPR2 en niños, se identificaron 37 pacientes pediátricos con autoinmunidad CASPR2 y/o LGI1 en la literatura: el 37,8% (14/37) de los pacientes tenían anticuerpos LGI1, el 37,8% (14/37) tenían anticuerpos CASPR2 y el 24,3% (9/37) de los pacientes fueron doblemente positivos para anticuerpos LGI1 y CASPR2¹². En nuestro estudio, analizamos los anticuerpos NMDAR-IgG, AMPA1-IgG, AMPA2-IgG, LGI1-IgG, CASPR2-IgG, GABABR-IgG, MOG-IgG, GFAP-IgG y AQP4-IgG en pacientes con Autoinmunidad neurológica clínicamente sospechada; La positividad para NMDAR-IgG y MOG-IgG fue la más común. La tasa de positividad para CASPR2 fue menor que la de NMDAR y MOG, pero no fue muy baja en general. En el último año, a medida que ha aumentado la comprensión de la enfermedad, hemos podido identificar a más de 10 pacientes positivos. La literatura previa ha sugerido que la rareza puede estar relacionada con el hecho de que este anticuerpo no se utiliza como parte de un examen de rutina¹³. En total,

examinamos a 26 pacientes positivos de aproximadamente 3000 pacientes. A diferencia de los NMDAR, que fueron principalmente positivos en el LCR, la tasa de positividad para CASPR2 fue marcadamente más alta en suero (25/26 frente a 3/26 para LCR).

Tres pacientes dieron positivo para anticuerpos anti-NMDAR y un paciente dio positivo para anticuerpos anti-GABABR. Para el diagnóstico de la enfermedad por autoanticuerpos anti-CASPR2, este estudio demostró que la detección de anticuerpos en suero es más sensible que la detección de anticuerpos en líquido cefalorraquídeo y que puede existir positividad para ambos anticuerpos en la enfermedad por autoanticuerpos anti-CASPR2.

Se ha identificado un falso positivo para el anticuerpo CASPR2 en la clínica¹³, por lo que nosotros también consideramos la posibilidad de falsos positivos. De hecho, todos los pacientes incluidos presentaban una alta sospecha clínica de encefalitis inmune, encefalopatía o epilepsia de causa desconocida con Epilepsy and Encephalopathy.

(APE2) puntuación ≥ 4 ⁹, y el diagnóstico se confirmó mediante un análisis exhaustivo de múltiples factores, como manifestaciones clínicas, exámenes auxiliares, títulos de anticuerpos y respuestas al tratamiento de inmunoterapia (remisión de síntomas, mejoría en la neuroimagen, disminución o conversión negativa de los títulos de anticuerpos). No pudimos descartar la posibilidad de falsos positivos en 11 pacientes (6 que manifestaron epilepsia refractaria, 4 que manifestaron anomalías psicoconductuales y 1 diagnosticado con germinoma) entre los pacientes con anticuerpos CASPR2 positivos. La tasa de falsos positivos fue muy alta (42,3%, 11/26), principalmente debido a pacientes con títulos bajos de anticuerpos y falta de síntomas típicos de encefalitis/encefalopatía o cambios correspondientes en el EEG y la RM cerebral o en el LCR. Sin embargo, la positividad de anticuerpos CASPR2 fue muy frecuente en pacientes con epilepsia refractaria y anomalías psicoconductuales, algunos de los cuales parecieron responder positivamente a la inmunoterapia. Este asunto debería investigarse más a fondo mediante un seguimiento y un estudio exhaustivo para determinar si conviene reforzar los regímenes de inmunoterapia en pacientes con sospecha de causas inmunitarias y que muestran una respuesta de tratamiento deficiente.

Los síntomas de presentación más comúnmente informados en adultos incluyen síntomas psiquiátricos, convulsiones, alteración cognitiva/deterioro de la memoria, trastornos del sueño, trastornos autonómicos e hiperexcitabilidad del nervio periférico/neuromiotonía. Los síntomas típicos en niños no se han caracterizado en un estudio de muestra grande. Entre los 15 pacientes considerados con autoinmunidad relacionada con CASPR2 en este estudio, los síntomas más comunes incluyeron trastornos de la conciencia, fiebre, síntomas psicológicos/comportamientos anormales, trastornos del sueño, convulsiones, trastornos del movimiento, síntomas autonómicos, hiperexcitabilidad del nervio periférico/neuromiotonía y debilidad/hemiplejía. La fiebre puede estar relacionada con el antecedente de infección viral prodrómica y podría inducir aún más trastornos inmunitarios, lo que lleva a encefalitis inmunitaria. Los otros síntomas principales comunes fueron similares a los de los adultos y son consistentes con la literatura¹⁴. Los síndromes clínicos más comúnmente informados en adultos son encefalitis autoinmune, hiperexcitabilidad del nervio periférico/neuromiotonía y síndrome de Morvan. Entre nuestros pacientes, la encefalitis/encefalopatía autoinmune⁵ fue el fenotipo más común; Entre ellos, solo dos pacientes presentaron síndrome de Morvan, y un paciente presentó únicamente ataxia cerebelosa. Esta diferencia con respecto a los adultos podría ser una característica específica de la enfermedad en pacientes pediátricos.

La encefalitis anti-NMDAR puede ser secundaria a la encefalitis por virus del herpes simple, la encefalitis japonesa u otras formas de encefalitis viral⁵. En nuestro estudio, también encontramos anticuerpos CASPR2 positivos en pacientes con encefalitis inmune secundaria a encefalitis japonesa. Este es el primer informe de encefalitis inmune asociada a CASPR2 secundaria a encefalitis viral. Carreno et al. informaron que los anticuerpos CASPR2, GAD, Ma2, LG11 fueron positivos en la epilepsia del lóbulo temporal resistente a DRYP¹⁵. Adicionalmente, encontramos positividad de anticuerpos CASPR2 en pacientes con TSC, FCD y germinoma, fenómenos que no se han reportado en estudios previos. Si existe una correlación entre ellos y si los factores inmunes están involucrados en la patogénesis de estas enfermedades merece un estudio en profundidad.

El examen auxiliar de enfermedades relacionadas con

CASPR2 tiene baja especificidad. Entre nuestros pacientes, se observó un aumento de leucocitos o proteínas en el LCR en solo 6. Un fondo de ondas lentas fue el hallazgo electroencefalográfico más común, observado en los 14 pacientes que presentaron encefalitis/encefalopatía autoinmune, 3 de los cuales tenían ritmos delta. Solo un paciente, que manifestó cerebelitis autoinmune, tuvo un EEG normal. Por lo tanto, los cambios en el EEG que implican un fondo de ondas lentas con ritmos delta pueden ser un indicador diagnóstico de enfermedad por autoanticuerpos CASPR2.

La resonancia magnética cerebral es un examen importante en el diagnóstico de la encefalitis autoinmune. Los diferentes tipos de encefalitis presentan diferentes características en la resonancia magnética. Estudios previos han observado anomalías en más del 50 % de los pacientes adultos, siendo el lóbulo temporal y el hipocampo los sitios más comunes de lesiones en la encefalitis relacionada con anti-CASPR2⁴. Debido a la insuficiencia de estudios con muestras grandes, es necesario explorar más a fondo los cambios en la resonancia magnética en la enfermedad típica por autoanticuerpos CASPR2. Encontramos que el 66,7 % (10/15) de los pacientes presentaban anomalías en la resonancia magnética cerebral. La corteza cerebral, incluyendo los lóbulos frontal, parietal, occipital y temporal, fue el sitio de lesión más comúnmente afectado, seguido del tálamo. Además de la corteza y el tálamo, otras partes del cerebro pueden verse afectadas, incluyendo los ganglios basales, la sustancia blanca, el tronco encefálico y el cuerpo calloso. Nuestro estudio muestra que las características de la resonancia magnética de la enfermedad por autoanticuerpos CASPR2 implican principalmente lesiones de la corteza cerebral, pero no hay evidencia que indique qué región de la corteza es la más comúnmente afectada.

Según el análisis de tratamientos y pronósticos, para la mayoría de las autoinmunidades relacionadas con CASPR2, las estrategias de inmunoterapia pueden mejorar los resultados de los pacientes. Esto es consistente con los resultados de otro estudio, Tan informó seis pacientes, todos los pacientes tuvieron resultados favorables con una tasa de recurrencia del 0%⁶. La intensidad de la inmunoterapia difiere según las condiciones clínicas del paciente. La mayoría de los regímenes de inmunoterapia consisten en IVIG y/o

esteroides; sin embargo, dos pacientes fueron tratados con rituximab porque IVIG más IVMP no condujeron a una recuperación completa. El paciente más joven, de 5 meses de edad, fue tratado solo con IVIG en la fase aguda, lo que resultó en un retraso del desarrollo. Sin embargo, a la edad de aproximadamente 2,5 años, pudo comunicarse con los demás y caminar de forma independiente. Entre los pacientes que manifestaron epilepsia refractaria y anomalías psicoconductuales acompañadas de tumores, algunos tuvieron una buena respuesta a la inmunoterapia, mientras que otros no. No podemos confirmar si estas enfermedades están relacionadas con trastornos inmunitarios, por lo que la eficacia de la inmunoterapia es incierta.

Se informó de recaída de autoinmunidad relacionada con CASPR2 en adultos. La tasa de recaída reportada fue entre 16–37,5% [5,3]. El laboratorio Mayo informó de 6 niños, dos pacientes recayeron y requirieron inmunoterapia de mantenimiento⁷. En nuestra cohorte, el paciente N.º 10, que fue diagnosticado de encefalitis autoinmune inicialmente con anticuerpos anti-CASPR2 positivos en el LCR. Fue tratado con IVIG + IVMP, y los síntomas clínicos mejoraron. Un mes después, recayó y la resonancia magnética cerebral reveló nuevas lesiones con anticuerpos anti-NMDAR positivos en el LCR, pero los anticuerpos anti-CASPR2 fueron negativos. Ningún otro paciente recayó.

Las recaídas en niños se notifican con poca frecuencia, posiblemente debido al pequeño tamaño de la muestra y al corto período de seguimiento.

En conclusión, la enfermedad por autoanticuerpos CASPR2 no es muy rara en niños y puede ocurrir en la infancia. Pero este tipo de encefalitis ocurre con mayor frecuencia en niños mayores, lo que es consistente con el estudio de Tan⁶. Los síntomas más comunes incluyen trastornos de la conciencia, fiebre, síntomas psicológicos/comportamiento anormal, trastornos del sueño, convulsiones, trastornos del movimiento, síntomas autonómicos, hiperexcitabilidad del nervio periférico/ neuromiotonía y debilidad/hemiplejía. La parte del cerebro más comúnmente afectada en el examen de resonancia magnética es la corteza cerebral. Los cambios en el EEG que incluyen un fondo de ondas lentas, títulos altos de anticuerpos, coexpresión con otros anticuerpos y una buena respuesta a la inmunoterapia

pueden ayudar a conducir a un diagnóstico preciso. Los fenotipos clínicos más comunes son el fenotipo de encefalitis (incluyendo encefalitis/encefalopatía/cerebelitis autoinmune). El síndrome de Morvan es un fenotipo característico de autoinmunidad relacionada con CASPR2 y puede manifestarse como cerebelitis autoinmune. También identificamos pacientes con encefalitis inmune relacionada con CASPR2 secundaria a encefalitis japonesa y encefalitis autoinmune combinada con otros anticuerpos. Además, encontramos positividad de anticuerpos anti-CASPR2 en muchos pacientes que se manifestaron como epilepsia refractaria y anomalías psicoconductuales inexplicables. Estos pacientes tienen síntomas de encefalitis atípica y carecen de cambios evidentes en las imágenes y el LCR, y la eficacia de la inmunoterapia sigue sin confirmarse. La tasa de falsos positivos es muy alta, pero aún no podemos descartar por completo si los factores inmunes están involucrados en la patogénesis de la enfermedad en estos pacientes; por lo tanto, se necesita un seguimiento a largo plazo y una investigación con una muestra grande. También encontramos positividad de anticuerpos anti-CASPR2 en pacientes con CST, FCD y germinoma, lo que sugiere que la positividad de anticuerpos anti-CASPR2 no es específica. El pronóstico general de estos pacientes es bueno. Rituximab puede usarse en pacientes con una respuesta deficiente a la inmunoterapia convencional.

Aprobación ética y consentimiento para participar

Los estudios con participantes humanos fueron revisados y aprobados por el Comité de Ética Médica del Hospital Infantil de Hunan. El tutor legal o familiar más cercano de los participantes otorgó su consentimiento informado por escrito para participar en este estudio. Consentimiento para la publicación: Todos los autores dieron su consentimiento para la publicación.

Disponibilidad de datos y materiales

Las contribuciones originales presentadas en el estudio se incluyen en el artículo/material complementario. Para cualquier consulta adicional, puede dirigirse al autor correspondiente.

Conflictos de Intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Fondos

Este trabajo fue financiado por subvenciones de la Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China (n.º 82171453), 82171453 Proyectos de investigación científica de Hunan Comité de Salud (n.º 2017SK50704, n.º 2108TP1028), Fundación de Ciencias Naturales de la provincia de Hunan (2021JJ30393), Programa de Apoyo al Talento Juvenil de Huxiang (2021RC3117) y Proyectos clave apoyados por la Comisión Provincial de Salud de Hunan (202203074966).

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Saint-Martin M, Joubert B, Pellier-Monnin V, et al. Contactin-associated protein-like 2, a protein of the neurexin family involved in several human diseases. *Eur J Neurosci* 2018;48(3): 1906–1923.
- 2) Van Sonderen A, Ariño H, Petit-Pedrol M, et al. The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease [J]. *Neurology*, 2016, 87(5):521–528.
- 3) Joubert B, Saint-Martin M, Noraz N, et al. Characterization of a Subtype of Autoimmune Encephalitis With Anti-Contactin-Associated Protein-like 2 Antibodies in the Cerebrospinal Fluid, Prominent Limbic Symptoms, and Seizures. *JAMA Neurol.* 2016 Sep 1;73(9):1115-24. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.1585. PMID: 27428927.
- 4) Husari KS, Dubey D. Autoimmune Epilepsy. *Neurotherapeutics* 2019; 16(3): 685–702.
- 5) Qin X, Yang H, Zhu F, Wang Q, et al. Clinical Character of CASPR2 Autoimmune Encephalitis: A Multiple Center Retrospective Study. *Front Immunol.* 2021; 12:652864. doi: 10.3389/fmmu.2021.652864. PMID: 34054814; PMCID: PMC8159154.
- 6) Tan C, Jiang Y, Zhong M, et al. Clinical Features and Outcomes in Pediatric Autoimmune Encephalitis Associated With CASPR2 Antibody. *Front. Pediatric* 9:736035. doi:10.3389/fped.2021.736035
- 7) L'opez-Chiriboga AS, Klein C, Zekeridou A, et al. LGI1 and CASPR2 neurological autoimmunity in children. *Ann Neurol* 2018;84(3):473–480.
- 8) Syrbe S, Stettner GM, Bally J, et al. CASPR2 autoimmunity in children expanding to mild encephalopathy with hypertension. *Neurology* 2020;94:e2290–e2301.
- 9) Dubey D, Singh J, Britton JW, et al. Predictive models in the diagnosis and treatment of autoimmune epilepsy. *Epilepsia* 2017 07;58(7)
- 10) Kammeyer R, Piquet AL. Multiple co-existing antibodies in autoimmune encephalitis: A case and review of the literature. *J Neuroimmunol* 2019; 337: 577084.
- 11) Nosadini M, Toldo I, Tascini B, 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.
- 12) Gadoth A, Pittock SJ, Dubey D, et al. Expanded phenotypes and outcomes among 256 LGI1/CASPR2 IgG positive patients. *Ann Neurol* 2017;82:7992.
- 13) Bien CG, Mirzadjanova Z, Baumgartner C, et al. Anticontactin-associated protein 2 encephalitis: Relevance of antibody titres, presentation and outcome. *Eur J Neurol* 2017;24:17586.
- 14) Sumanth Shivaram, Madhu Nagappa, Doniparthi V. et al. Clinical Profile and Treatment Response in Patients with CASPR2 Antibody Associated Neurological Disease. *Annals of Indian Academy of Neurology* 2021;24:178–85.
- 15) Mar Carreño, Christian G Bien, Ali A Asadi-Pooya, et al. Epilepsy surgery in drug resistant temporal lobe epilepsy associated with neuronal antibodies. *Epilepsy research* 2017;129:101–105