

CASE REPORT

Acute Necrotizing Encephalopathy and Death in a Six-Year-Old Iranian Child Infected with Influenza A H3N2

Maryam Mobedi

Assistant Professor, Department of Pediatrics Neurology, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

(Received December 18, 2023; Accepted December 7, 2024)

Abstract

Acute necrotizing encephalopathy (ANE) is a rare but severe neurological condition characterized by rapid deterioration of the patient's cognitive and motor functions, often accompanied by seizures, altered consciousness, and coma. This condition can be triggered by various pathogenic factors including viral infections such as influenza and the coronavirus. Initially reported in East Asia, particularly in Japan, ANE has since been documented in other regions globally, with a marked increase in cases associated with the coronavirus in recent years. This article presents the case of a six-year-old Iranian girl who developed acute necrotizing encephalopathy following an acute respiratory illness characterized by fever and convulsions. The patient had no previous medical history or known exposure to influenza, nor had she received influenza vaccination. She was brought to the emergency department by her parents after two days of fever, headache, muscle pain, and sore throat, presenting with seizures, a reduced level of consciousness, and hemodynamic instability. Upon admission to the pediatric intensive care unit (ICU), initial interventions included stabilizing vital signs, administering serum therapy, prescribing antibiotics, and conducting diagnostic tests such as COVID-19 and influenza screening. Further diagnostic and therapeutic measures included brain imaging, which confirmed the diagnosis of acute necrotizing encephalopathy. As part of the treatment protocol, the patient received intravenous immunoglobulin and corticosteroids. Despite aggressive management, including intubation and intensive care, the patient's condition deteriorated rapidly due to extensive involvement of the brainstem and the onset of multiple organ failure. Unfortunately, despite the best efforts of the medical team, the patient passed away. While several cases of acute necrotizing encephalopathy have been documented in East Asia and other parts of the world, reports from Iran remain scarce. This case highlights the importance of considering acute necrotizing encephalopathy in the differential diagnosis of children who experience progressive neurological decline following an acute febrile illness.

Keywords: Influenza A virus, H3N2 subtype, necrotizing encephalopathy, Iran, death

J Mazandaran Univ Med Sci 2025; 34 (240): 126-132 (Persian).

Corresponding Author: Maryam Mobedi - Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran. (E-mail: m.mobedi@arakmu.ac.ir)

گزارش یک مورد انسفالوپاتی حاد نکروزان و مرگ در کودک شش ساله ایرانی مبتلا به انفلوآنزای نوع A H3N2

مریم موبدي

چکیده

انسفالوپاتی حاد نکروزان (Acute Necrotizing Encephalopathy:ANE) نوع نادری از انسفالوپاتی است که مشخصه بارز آن و خامت سریعاً پیشرونده وضعیت عصبی بیمار همراه با تشنجه، کاهش سطح هوشیاری و کما می‌باشد. این عارضه می‌تواند بدنبال عوامل بیماری‌زا از جمله ویروس‌هایی مثل انفلوآنزا و کرونا رخ دهد. انسفالوپاتی حاد نکروزان اولین بار در کشورهای شرق آسیا مثل ژاپن گزارش شد و بعد از آن در سایر کشورهای جهان و در چند سال اخیر بدنبال کرونا نیز مشاهده شد. در این مقاله یک مورد انسفالوپاتی حاد نکروزان بدنبال بیماری حاد تنفسی همراه با تب و تشنجه در یک کودک دختر شش ساله ایرانی مبتلا به انفلوآنزای H3N2 اما بدون سابقه بیماری قبلی (عدم سابقه بستری و جراحی) گزارش شد. کودک توسط والدین بعد از دو روز تب، سردرد، درد عضلانی و گلودرد، با علایم تشنجه، سطح هوشیاری پایین و ناپایداری همودینامیک به اورژانس بیمارستان آوردہ شد. بیمار در بخش مراقبت‌های ویژه کودکان بستری شد و اقدامات اولیه شامل کنترل علایم حیاتی، سرم تراپی و تجویز آنتی بیوتیک انجام شد. آزمایشات لازم از جمله تست کرونا و انفلوآنزا و سپس سایر اقدامات تشخیصی و درمانی مانند تصویربرداری مغزی نیز انجام شد و با مطرح شدن تشخیص انسفالوپاتی حاد نکروزان، درمان با ایمونوگلوبین داخل وریدی، کورتیکوستروئید و... آغاز شد. در طی بستری، بیمار ایتنوبه شد و به علت درگیری وسیع مغزی، خصوصاً ساقه مغز و نارسایی چند ارگانی، وضعیت بیمار رو به وخامت رفت و با وجود تمام تلاش‌های کادر درمان، بیمار فوت کرد. اگرچه چندین مورد از این بیماری، در کشورهای شرق آسیا و سایر کشورهای جهان گزارش شده است، اما موارد گزارش شده از ایران محدود است. بر اساس گزارش مورد حاضر، تشخیص انسفالوپاتی حاد نکروزان باید در تمام کودکان مبتلا به وخامت پیشرونده عصبی به دنبال یک بیماری حاد تب‌دار در نظر گرفته شود.

واژه‌های کلیدی: ویروس انفلوآنزای A، زیرسویه H3N2، انسفالوپاتی نکروزان، ایران، مرگ

مقدمه

است (۷-۱۰). گزینه‌های درمانی برای انسفالوپاتی حاد تا حد زیادی تجربی با شواهد حمایتی اند که هستند. اخیراً در یک مطالعه در سطح کشور ژاپن مشخص شد که درمان‌های تعدیل کننده سیستم ایمنی از جمله

انسفالوپاتی حاد یک عارضه عصبی شدید عفونت‌های شایع دوران کودکی است که بیشتر در شرق آسیا مشاهده می‌شود (۱-۶). با این وجود، چند مورد انسفالوپاتی حاد نکروزان از ایران نیز گزارش شده

E-mail: m.mobedi@arakmu.ac.ir

مؤلف مسئول: مریم موبدي - اراک: دانشگاه علوم پزشکی اراک
استادیار، گروه نورولوژی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اراک، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۹/۲۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۲/۱۰/۹

کرده بود. خانواده مصرف هرگونه ماده سمی را انکار کردند. تقریباً یک روز پس از ترجیح از اولین ویزیت در بخش اورژانس، کودک بی حال شد، قادر به راه رفتن و صحبت کردن نبود و چشم‌ها حالت خیره داشت. تقریباً ۹ ساعت پس از شروع این علائم جدید در خانه، کودک توسط والدین به اورژانس بیمارستان مراجعه کرد. بیمار تبدیل بود، چشم‌ها حالت خیره با حرکت محدود داشت، قادر به صحبت کردن و راه رفتن نبود، مردمک‌هایش به آرامی به نور واکنش نشان می‌داد، شمارش تنفس ۲۵ در دقیقه، ضربان قلب ۸۸ در دقیقه و اشباع اکسیژن ۹۵ درصد داشت. با این حال، معاینه تنفسی مسئله قابل توجهی نشان نداد.

ارزیابی سطح هوشیاری بر اساس معیار کومای گلاسکو (GCS) حدود ۹ بود. در بد و ورود، بیمار مایعات و آمبول سفتریاکسون و وانکومایسین دریافت کرد. نتیجه آزمایش‌های اولیه خون شامل شمارش کامل سلول‌های خون، سدیم، پتاسیم، کراتینین و پروتئین واکنش‌پذیر C (C-Reactive Protein: CRP) نرمال بود.

یک ساعت بعد، بیمار یک حمله تشنجی ژنرالیزه داشت و تحت درمان با دیازپام و سدیم والپرووات قرار گرفت و پس از آن به بخش مراقبت‌های ویژه کودکان (Pediatric Intensive Care Unit: PICU) منتقل شد.

۷ ساعت پس از پذیرش در PICU، تصویربرداری مغناطیسی مغز (MRI) بدون تزریق ماده حاجب انجام شد. بیمار مشخصات اصلی انسفالوپاتی حاد نکروزان از جمله تغییرات سیگنال غیرطبیعی ماده سفید دوطرفه و متقارن در نیمکرهای مخچه، مغز میانی، پل مغز، تalamوس و ماده سفید پاراونتریکولار را نشان داد (تصویر شماره ۱).

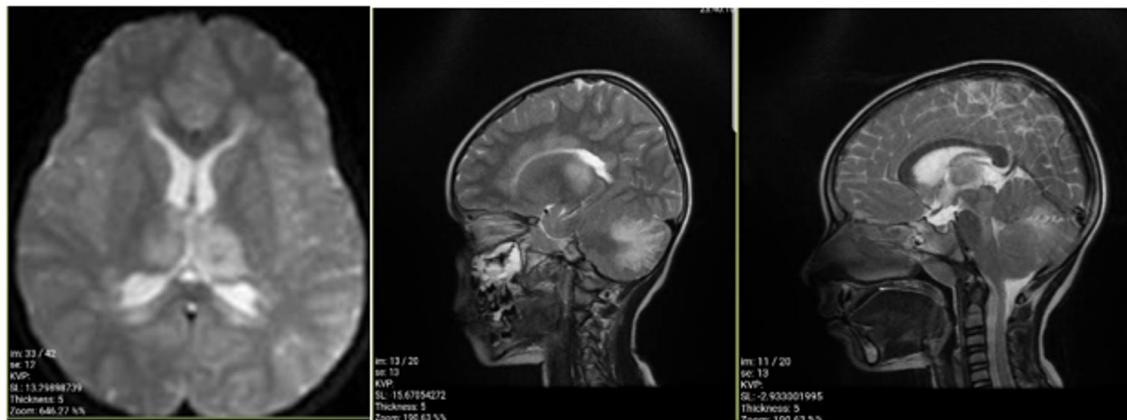
برای کودک ابتلا به انسفالوپاتی حاد نکروزان با امتیاز ریسک فاکتور ۴ یا بیشتر (ریسک متوسط تا زیاد) تشخیص داده شد و با دگزاماتازون $15 \text{ mg/kg} / ۰\text{۰} / ۴ \text{ g/kg}$ هر ۶ ساعت یک بار، ایمونو گلوبولین وریدی به مدت ۵ روز، آسیکلوروپیر و مروپنم تحت درمان قرار گرفت. هیچ بهبود قابل توجهی رخ نداد. از آن جاکه

کورتیکواستروئیدها، ایمونو گلوبولین‌های درونوریدی، سیکلوسپورین A و تعویض درمانی پلاسما (Therapeutic Plasma Exchange: TPE) به طور گسترده برای درمان انسفالوپاتی حاد استفاده می‌شوند(۱۱). انسفالوپاتی حاد نکروزان نسبت به سایر حالات انسفالوپاتی حاد، به ترتیب ۳۳ و ۲۸ درصد عوارض شدید و مرگ را در پی دارد(۱۲).

ویروس‌های انفلوآنزا به عنوان یکی از دغدغه‌های مهم بهداشتی جهان در نظر گرفته می‌شوند. عفونت ویروس انفلوآنزا A تظاهرات بالینی شدیدتری در کودکان و افراد مسن نشان می‌دهد. ویروس‌های انفلوآنزا A به چندین زیرسوبه تقسیم می‌شود. عفونت انفلوآنزا می‌تواند به تظاهرات بالینی مهمی منجر شود که از جمله آن‌ها، ذات الریه و عفونت دستگاه تنفسی فوقانی (Upper Respiratory Tract Infection: URTI) علاوه بر این، برخی عوارض عصبی نادر اما مهم به دنبال انفلوآنزا معرفی شده‌اند. به عنوان مثال می‌توان سندروم گیلن‌باره (Guillain-Barré syndrome: GBS) و انسفالوپاتی حاد نکروزان را نام برد(۱۳-۱۵). در گزارش مورد پیش رو، یافته‌های بالینی و تصویربرداری عصبی یک دختر بچه شش ساله ایرانی با نکروزان دوطرفه تalamos و عواقب کشنده به دلیل عفونت انفلوآنزا A H3N2 تشریح کردیم.

معرفی مورد

یک کودک دختر شش ساله ایرانی بدون سابقه بیماری قبلی (بدون سابقه بستری و جراحی) و احتمالاً با سیستم ایمنی قابل قبول، واکسیناسیون کامل و حاصل یک ازدواج فامیلی با سابقه دو روزه تب، سردرد، درد عضلانی و گلودرد توسط والدین به بخش اورژانس (Emergency Department: ED) مراجعه کرد. کودک واکسن انفلوآنزا فصلی را دریافت نکرده بود. بیمار در مراجعه قبلی با دستور مصرف استامینوفن و ستیریزین مرخص شده بود و در خانه نیز دیکلوفناک دریافت



تصویر شماره ۱: افزایش شدت سیگنال T2 را در تalamوس دو طرف، نیمکرهای مخچه، ماده سفید پارا و نتریکولار و ساقه مغزنشان داد

پاراکلینیکی و یافته‌های MRI برای تأیید تشخیص استفاده می‌شوند(۱۲). کودکان مبتلا به انسفالوپاتی حاد نکروزان، مشابه مورد گزارش شده، معمولاً هیچ گونه سابقه مشکلات جدی سلامتی ندارند(۱۵). به طور کلی، انسفالوپاتی حاد نکروزان به دو دسته اصلی تقسیم می‌شوند، یک گروه ناشی از پاتوژن‌های عفونی، مانند انسفالوپاتی ناشی از انفلوآنزای A و B، واریسلا، ویروس (Human Herpesvirus 6: HHV-6)، هرپس انسانی ۶ (Human Herpesvirus 6: HHV-6)، مایکوپلاسمما و روتاواریوس هستند و دسته دوم انسفالوپاتی حاد نکروزان با الگوی توارث اتوژومال غالب می‌باشند(۱۶). نوع دوم انسفالوپاتی حاد نکروزان بر اساس یافته‌های تصویربرداری بالینی و پژوهشکی تشخیص داده می‌شود(۲). در گزارش مورد حاضر، سابقه خانوادگی انسفالوپاتی حاد نکروزان منفی بود. اعتقاد بر این است که انسفالوپاتی حاد نکروزان توسط یک عفونت ویروسی مستقیم سیستم عصبی مرکزی ایجاد نمی‌شود (آنالیز مولکولی مایع مغزی نخاع (CSF) و بافت مغزی از نظر ویروس منفی)، بلکه بیشتر تظاهر یک فرآیند با واسطه اینمی با افزایش سیتوکین‌های پیش‌التهابی است(۱۷، ۱۸).

گزینه‌های درمانی برای انسفالوپاتی حاد تا حد زیادی تجربی با شواهد حمایتی اندک هستند. اخیراً مطالعه‌ای در سطح کشور ژاپن انجام شد و نشان داد که درمان‌های تعدیل کننده اینمی از جمله کورتیکواستروئیدها،

والدین بیمار از رضایت برای پونکسیون کمری خودداری کردن، تحلیل CSF امکان پذیر نشد. یک ساعت بعد تعداد ضربان قلب و فشار خون کاهش یافت و دریپ دوپامین تجویز شد. پس از مدتی کوتاه، بیمار یک حمله تشنج ژنرالیزه داشت. ۶ ساعت بعد، سطح هوشیاری و عملکرد تنفسی بدتر شد که منجر به اینتویه کردن بیمار شد. رمدسیویر، اسلتامیویر و انوکسایپارین نیز به صورت تجربی با احتمال کووید-۱۹ یا انفلوآنزا تجویز شدند. در روز دوم بستری، GCS بیمار در حدود ۳/۴ ارزیابی گردید و احتمال مرگ مغزی مطرح شد و به تدریج نیز بیمار دچار نارسايی چندار گانی شد. هم‌چنین در آزمایشات بالا رفتن آنزیم‌های کبدی، اختلال تست‌های عملکرد کلیوی، اختلال تست‌های انعقادی رخ داد و در روز سوم بستری با ایست قلبی، مرگ بیمار اعلام شد. در این زمان، نتیجه آزمایش واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (Polymerase Chain Reaction: PCR) سوایپ بینی که در روز دوم بستری بیمار برای تشخیص انفلوآنزا انجام شده بود، مثبت گزارش شد.

بحث

تشخیص انسفالوپاتی حاد نکروزان در کودکان معمولاً بر اساس یک اختلال عصبی حاد ایجاد می‌شود. علائم عمده‌تاً غیراختصاصی هستند، در حالی که علائم

استفاده شود. ضایعات ساقه مغز در MRI و وضعیت شوک در شروع بیماری به طور قابل توجهی با عاقبت بیمار مرتبط بود. درمان‌های مؤثرتری باید برای بیماران ANE-SS با ریسک بالا ایجاد شود(۵). بیمار ما دارای ANE-SS برابر با ۴ یا بیشتر (ریسک متوسط تا زیاد) بود و تشخیص بر اساس معاینه بالینی و تصویربرداری پزشکی مشخص شد. تشخیص و شروع درمان ۲۶ ساعت پس از ظهرور اولیه علائم عصبی انجام شد. نمی‌توان با قطعیت تعیین کرد که آیا تشخیص به موقع و درمان‌های ترکیبی مانند TPE یا توسلیزومب در بیمار ما می‌توانستند عاقبت او را بهبود بخشدند یا سیر طبیعی بیماری با مرگ مرتبط بوده است. تشریح بیش تر درمان‌های مؤثر برای این بیماری به کار آزمایی‌های تصادفی سازی شده نیاز دارد که با توجه به نادر بودن این بیماری، عملی نیستند. MRI در تشخیص سریع این عارضه نادر بسیار حائز اهمیت است و امکان مراقبت‌های حمایتی و احتمالاً درمان خاص مؤثر با هدف بهبود نتیجه عصبی را فراهم می‌کند.

اگرچه انسفالوپاتی حاد نکروزان یک بیماری نادر است، اما باید در هر کودک بیمار مبتلا به بیماری‌های تبدیل و سطح هوشیاری غیرطبیعی در نظر گرفته شود. MRI مغز باید برای تشخیص زودهنگام و شروع به موقع درمان برای بهبود عاقبت بیمار در اسرع وقت انجام شود.

این مقاله دارای کد اخلاق از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک (کد اخلاق: IR.ARKMU.REC.1403.249 می‌باشد.

ایمونوگلوبولین‌های وریدی، سیکلوسپورین A و TPE به طور گسترده برای درمان انسفالوپاتی حاد استفاده می‌شوند(۱۱). علاوه بر این، مطالعات موردی در کودکان مبتلا به انسفالوپاتی حاد نکروزان ناشی از انفلوآنزا، بهبودهای بالینی و رادیولوژیکی را پس از یک تک دوز توسلیزومب، که یک آنتی‌بادی مونوکلونال است و گیرنده IL-6 را هدف قرار می‌دهد، نشان داده است(۱۹). مشخصات بالینی مورد فعلی ما مشابه موارد توصیف شده قبلی است. علاوه بر این، محدوده سنی، مشخصه‌های رادیولوژیکی و عدم سابقه اختلال زمینه‌ای خاص بین موارد فعلی ما و موارد گزارش شده قبلی مشابه بود (جدول شماره ۱).

نرخ مرگ و میر موردی انسفالوپاتی حاد نکروزان علی‌رغم درمان تهاجمی تعدیل کننده اینمی تا ۳۰ درصد است. بیمارانی که زنده می‌مانند عموماً عاقبت نورولوژیک ضعیفی دارند(۱۷). امتیاز ریسک فاکتور انسفالوپاتی حاد نکروزان (ANE Severity Score: ANE-SS) از ۰ تا ۹ است، که ۳ امتیاز برای وجود شوک، ۲ امتیاز برای ضایعات ساقه مغز، ۲ امتیاز برای سن بالای ۴۸ ماه، ۱ امتیاز برای تعداد پلاکت زیر ۱۰۰۰۰۰ در هر میکرولیتر خون و ۱ امتیاز برای پروتئین CSF بالای ۶۰ mg/dl در نظر گرفته می‌شود. بیماران در سه دسته ۲-۴ ریسک پایین (امتیاز ۱-۴)، ریسک متوسط (۵-۹) امتیاز ANE-SS (ANE-SS ۰-۹) یا ریسک بالا (امتیاز ۱۰-۱۹) طبقه‌بندی شدند. ANE-SS می‌تواند برای پیش‌بینی عاقبت در بیماران مبتلا به انسفالوپاتی حاد نکروزان

جدول شماره ۱: برخی موارد گزارش شده مبتلا به انسفالوپاتی حاد نکروزان

نویسنده / سال / رفنس	سن (ماه)	جنس	ظاهر بالینی	شرط زمینه ای
(۲۰) / ۲۰۱۰ / Marco	۱۱	پسر	تب درجه پایین، تحریک بدیری و استفراغ، حمله صریحی موضعی	فتارخون مرتبط با بارداری مادر
(۲۱) / ۲۰۰۶ / Mastroyianni	۲۳	پسر	بی پاسخ، ازدست دادن عملکرد عصب مغزی و نیاشی و وضعیت بدنی دکورتیک	فتارخون بالا و کلستان ناشی از بارداری مادر
(۲۲) / ۲۰۰۹ / Lyon	۲۳	پسر	تب همراه با درد شکمی، آناتکی گذرا و تکانهای میکلوبنیک	نادر
	۱۰	ساله	تفاکس اعصاب جمجمه‌ای و حرکتی نامتعارن	نادر
	۱۶	دختر	لرزش بیفظ، بی پاسخ	نادر
	۲۴	دختر	ادم شدید مغزی، عدم فککن، ساقه مغز	نادر
	۱۲	ساله	تب، ضعف، اسهال شدید و درد عمومی	نادر

References

1. Mizuguchi M, Ichiyama T, Imataka G, Okumura A, Goto T, Sakuma H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute encephalopathy in childhood. *Brain Dev* 2021; 43(1): 2-31. PMID: 32829972.
2. Hoshino A, Saitoh M, Oka A, Okumura A, Kubota M, Saito Y, et al. Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. *Brain Dev* 2012; 34(5): 337-343. PMID: 21924570.
3. Okumura A, Mizuguchi M, Aiba H, Tanabe T, Tsuji T, Ohno A. Delirious behavior in children with acute necrotizing encephalopathy. *Brain Dev* 2009; 31(8): 594-599. PMID: 18842369.
4. Okumura A, Mizuguchi M, Kidokoro H, Tanaka M, Abe S, Hosoya M, et al. Outcome of acute necrotizing encephalopathy in relation to treatment with corticosteroids and gammaglobulin. *Brain Dev* 2009; 31(3): 221-227. PMID: 18456443.
5. Yamamoto H, Okumura A, Natsume J, Kojima S, Mizuguchi M. A severity score for acute necrotizing encephalopathy. *Brain Dev* 2015; 37(3): 322-327. PMID: 24931733.
6. Howard A, Uyeki TM, Fergie J. Influenza-associated acute necrotizing encephalopathy in siblings. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2018; 7(3): e172-177. PMID: 29741717.
7. Salehiomran MR, Nooreddini H, Baghdadi F. Acute necrotizing encephalopathy of childhood; a case report. *Iran J Child Neurol* 2013; 7(2): 51. PMID: 24665298.
8. Rezaei A, Kamali K, Haghbin S, Inaloo S. Acute necrotizing encephalopathy of childhood. *J Pediatr Neurol* 2014; 12(2): 95-99.
9. Ahmadabadi F, Ruhollahi S, Maskani R, Jafari N, Dardashti SK. Three cases of acute necrotizing encephalopathy: is it an epidemic or only incidental? *Iran J Child Neurol* 2020; 14(2): 87. PMID: 32256627.
10. Bagheri Z, Hosseini SA. Acute necrotizing encephalopathy childhood: a case report. *J Gorgan Univ Med Sci* 2016; 18(3): 135-138. (Persian).
11. Hayakawa I, Okubo Y, Nariai H, Michihata N, Matsui H, Fushimi K, et al. Recent treatment patterns and variations for pediatric acute encephalopathy in Japan. *Brain Dev* 2020; 42(1): 48-55. PMID: 31522789.
12. Mizuguchi M, Abe J, Mikkaichi K, Noma S, Yoshida K, Yamanaka T, et al. Acute necrotising encephalopathy of childhood: a new syndrome presenting with multifocal, symmetric brain lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58(5): 555-561. PMID: 7745402.
13. Kaji M, Watanabe A, Aizawa H. Differences in clinical features between influenza A H1N1, A H3N2, and B in adult patients. *Respirology* 2003; 8(2): 231-233. PMID: 12753540.
14. Bartt RE, Aksamit Jr A. Neuro-Infectious Diseases, An Issue of Neurologic Clinics. Elsevier Health Sci 2018; Oct 30.
15. Yu MK, Leung CP, Wong WH, Ho AC, Chiu AT, Zhi HH, et al. Clinical spectrum and burden of influenza-associated neurological complications in hospitalised paediatric patients. *Front Pediatr* 2022; 9: 752816. PMID: 35127584.
16. Sell K, Storch K, Hahn G, Lee-Kirsch MA, Ramantani G, Jackson S, et al. Variable clinical course in acute necrotizing encephalopathy and identification of a novel RANBP2 mutation. *Brain Dev* 2016; 38(8): 777-780. PMID: 26923722.

17. Sell K, Storch K, Hahn G, Lee-Kirsch MA, Ramantani G, Jackson S, et al. Variable clinical course in acute necrotizing encephalopathy and identification of a novel RANBP2 mutation. *Brain Dev* 2016; 38(8): 777-780. PMID: 26923722.
18. Lee Y-J , Smith DS, Rao VA, Siegel RD, Kosek J, Glaser CA, et al. Fatal H1N1-Related Acute Necrotizing Encephalopathy in an Adult. *Case Rep Crit Care* 2011; 2011: 562516. PMID: 24826323.
19. Koh JC, Murugasu A, Krishnappa J, Thomas T. Favorable Outcomes With Early Interleukin 6 Receptor Blockade in Severe Acute Necrotizing Encephalopathy of Childhood. *Pediatr Neurol* 2019; 98: 80-84. PMID: 31201070.
20. Marco EJ, Anderson JE, Neilson DE, Strober JB. Acute Necrotizing Encephalopathy in 3 Brothers. *Pediatrics* 2010; 125(3): e693-e968. PMID: 20142283.
21. Mastroyianni SD, Giannis D, Voudris K, Skardoutsou A, Mizuguchi M. Acute necrotizing encephalopathy of childhood in non-Asian patients: report of three cases and literature review. *J Child Neurol* 2006; 21(10): 872-879. PMID: 17005104.
22. Lyon JB, Remigio C, Milligan T, Deline C. Acute necrotizing encephalopathy in a child with H1N1 influenza infection. *Pediat Radiol* 2010; 40(2): 200-205. PMID: 20020117.