



---

---

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UMAE  
ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

**TESIS:**  
**“CARACTERÍSTICAS ELECTROENCEFALOGRAFICAS Y LA  
CLINICA DE PRESENTACION ASOCIADA EN PACIENTES MEXICANOS  
CON ENCEFALITIS AUTOINMUNE ANTI-NMDA $\alpha$ ”**

PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN:  
**NEUROLOGÍA**

PRESENTA:  
DR. CESAR OMAR LAZO CHAVEZ

ASESOR DE TESIS:  
DR. EMMANUEL RODRIGUEZ CHAVEZ  
DRA LETICIA MARTHA HERNANDEZ JUAREZ





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **AGRADECIMIENTOS :**

### **A DRA. LETICIA M. HERNANDEZ JUAREZ**

Por sus enseñanzas, paciencia y dedicación, ser ejemplo de constancia. Por todo eso y mas como persona. Muchas gracias maestra.

### **DR. EMMANUEL RODRÍGUEZ CHÁVEZ**

Por acompañarme a esta gran idea hecha tesis, su tiempo, sus enseñanzas y su constancia como ejemplo de vida. Muchas gracias maestro.

### **DR. JESÚS MILLÁN PADILLA**

Por compartir sus enseñanzas de vida, por su apoyo incondicional con esta idea hecha realidad y por escucharme en aquellas situaciones que ahora son historia de mi vida. Gracias maestro.

Con profundo amor a mis padres quienes confiaron y creyeron en mis hipótesis que ahora forman parte de mi sendero de vida. Eternamente agradecido por todo, y mas que eso por hacerme conocer éste mundo.

## HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

---

Dr. Jesús Arenas Osuna  
Jefe de la División de Educación en Salud  
U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”  
Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

---

Dra. Leticia M. Hernández Juárez  
Profesor Titular del Curso de Neurología Clínica/Jefe de Servicio de Neurología  
U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”  
Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

---

Dr. César Omar Lazo Chávez  
Médico Residente de tercer año en la Especialidad de Neurología  
U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”  
Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

**Número de registro:** R-2019-3501-077

## ÍNDICE

Contenido	Página
I. Carátula	1
II. Hoja de autorización de tesis	3
III. Índice	4
IV. Resumen	5
V. Introducción	7
VI. Material y métodos	15
VII. Resultados	19
VIII. Discusión	21
IX. Conclusiones	23
X. Referencias Bibliográficas	24
XI. Anexos	30

## RESÚMEN.

### **“CARACTERISTICAS ELECTROENCEFALOGRAFICAS Y LA CLINICA DE PRESENTACION ASOCIADA EN PACIENTES MEXICANOS CON**

**Material y métodos.** Estudio serie de casos. Se incluyeron a pacientes con diagnóstico protocolario confirmado de encefalitis autoinmune Anti-NMDAr que se ingresaron al servicio de Neurología del Hospital de Especialidades Médicas “La Raza”, y con seguimiento en la consulta externa en la Clínica de Neuroinmunología del mismo hospital. Análisis estadístico: Estadística descriptiva

**Resultados.** Se analizaron un total de 12 pacientes confirmados con encefalitis autoinmune por anticuerpos Anti-NMDAr, con un rango de edad de  $28.7 \pm 10.5$  años. De los cuales 8 fueron del género masculino y 4 del género femenino con una relación de incidencia de 2:1 H:M. En cuanto a la clínica de presentación en la fase aguda predominante se observó la alteración conductual y/o cognitiva (83.33%), seguido de las crisis convulsivas (75%), las disfunción del estado de despierto (41.66%) y trastornos del movimientos (33.33%) cumpliendo con los criterios de Grauss 2016. En cuanto al electroencefalograma el 100% fue anormal de los cuales 9 (75%) ritmo de base lento y 10 (83.33%) con grafo elementos. No hubo otras formas como PLEDs ni delta brush extremo.

**Conclusiones.** La clínica de presentación cumplió los criterios de Grauss. Todos los EEG fueron anormales compuestos por ritmo de base lento y grafo elementos. Los pacientes con grafo elementos en temporales cursaron con disfunción autonómica o hipo ventilación central y los pacientes con estado epiléptico tuvieron un ritmo de base lenta dentro de la banda theta principalmente con grafo elementos polipuntas u ondas lentas en regiones fronto temporales principalmente. No se observo delta brush extremo ni PLEDs.

**Palabras clave:** Encefalitis autoinmune, Anti-NMDAr, Electroencefalograma, clínica de presentación.

ABSTRACT.

**"ELECTROENCEPHALOGRAFIC CHARACTERISTICS AND THE ASSOCIATED PRESENTATION CLINIC IN MEXICAN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE ANTI-NMDAR ENCEPHALITIS"**

**Background.** Anti-NMDAr autoimmune encephalitis is inflammation of the cerebral parenchyma secondary to the production of antibodies against synaptic or intra-neuronal structures that cause a potentially treatable and reversible brain dysfunction

**Material and methods.** Descriptive, observational, retrospective study, series of cases. All patients with a confirmed protocol diagnosis of autoimmune anti-NMDAr encephalitis who were admitted to the Neurology service of the Hospital of Medical Specialties "La Raza" and followed up in the outpatient clinic at the Neuroimmunology Clinic of the same hospital were included. Statistical analysis: Descriptive statistics

**Results.** A total of 12 patients confirmed with autoimmune encephalitis by Anti-NMDAr antibodies were analyzed, with an age range of  $28.7 \pm 10.5$  years. Of which 8 were of the male gender and 4 of the female gender with an incidence ratio of 2: 1 H: M. Regarding the presentation clinic in the predominant acute phase, behavioral and / or cognitive alteration was observed (83.33%), followed by seizures (75%), awake state dysfunction (41.66%) and movement disorders. (33.33%) complying with the Grauss 2016 criteria. Regarding the electroencephalogram 100% was abnormal, of which 9 (75%) slow base rhythm and 10 (83.33%) with graph elements.

**Conclusions.** The presentation clinic met the Grauss criteria. All EEG were abnormal composed of slow base rhythm and graph elements. Patients with graph elements in temporal patients presented with autonomic dysfunction or central hypoventilation and patients with epileptic status had a slow base rhythm within the theta band mainly with graphite elements or slow waves in fronto temporal regions mainly. No extreme brush or PLEDs were observed.

**Key words:** Autoimmune encephalitis, Anti-NMDAr, Electroencephalogram, presentation clinic.

## INTRODUCCION.

La encefalitis autoinmune es una enfermedad emergente caracterizada por un estado mental alterado. Actualmente reconocido por la comunidad neurológica como una causa de encefalopatía o estado mental alterado de inicio subagudo, desgraciadamente aun en centros de concentración de paciente neurológicos se desconoce los criterios diagnósticos de la enfermedad(1-5).

El término "encefalitis autoinmune" generalmente se refiere a una familia de procesos de enfermedad estrechamente relacionados que comparten características clínicas superpuestas y hallazgos de neuroimagen, pero en última instancia se diferencian por los subtipos de anticuerpos específicos que impulsan la inmunidad subyacente. Ataque mediado a diferentes estructuras del SNC (6-7). Este ataque mediado por el cuerpo contra las estructuras neuronales produce una respuesta inflamatoria localizada. Por lo tanto, las manifestaciones clínicas y de imagen están dictadas por la ubicación específica de la respuesta inmune subyacente dentro del sistema nervioso, lo que conduce a una variabilidad sustancial (7).

Existen dos tipos de encefalitis inmunomediadas a) autoinmunes como tal (sin proceso tumoral) y b) para neoplásicas; donde existe un tumor subyacente. La encefalitis autoinmune anti- receptor de N-metil-D-aspartato, NMDAr, es una de las encefalitis inmunomediadas que se observan comúnmente en mujeres jóvenes e infantes aun sin ser proceso para neoplásico (8,9,10) La inmunopatología depende de autoanticuerpos de la clase IgG contra la subunidad GluN1 que funciona como epítipo y forma parte del NMDAr, con una disfunción neuronal inflamatoria que se cree inicialmente reversible pero que potencialmente progresa a la destrucción neuronal si no se trata, debido a una inflamación prolongada y la excitotoxicidad del glutamato mediada por NMDAr (11,12,13). La encefalitis por NMDAr tiene una progresión bien caracterizada de datos clínicos de un pródromo vírico inicial (fiebre, malestar general, dolor de cabeza y anorexia), seguido de síntomas psiquiátricos (ansiedad), depresión, esquizofrenia y psicosis), que progresan para incluir la disfunción del lóbulo temporal (amnesia y convulsiones) y, en última instancia, culminan en déficits neurológicos graves, incluidos disfunción autonómica,



disonía / discinesia y encefalopatía profunda (3,14,15). Hay muchos informes de precaución en la literatura médica de mujeres jóvenes con encefalitis NMDAr y sin antecedentes médicos significativos que presentan síntomas psiquiátricos iniciales que inducen el ingreso en un psiquiátrico instalación, pero más tarde requiere la transferencia a la unidad de cuidados intensivos después del desarrollo de los déficits neurológicos más graves asociados con esta condición. (8)

Los mecanismos inmunológicos de la enfermedad aun no están determinados se tiene evidencia de la invasión de linfocitos TCD3+ peri vascularmente y al ser una enfermedad de predominio humoral podría existir un poco reactividad de los linfocitos T CD8+ así como de sus mecanismos de citotoxicidad. Mas bien el anti NMDAr es en sí el mecanismo patogénico una vez unido a su epítipo el GluN1 realiza la internalización del mismo y por ende una menor expresión sináptica del NMDAr por lo tanto una disfunción de la comunicación neuronal que afortunadamente es reversible y donde existe poca participación del sistema del complemento (16,17,18,19)

La neurotransmisión glutamatérgica está mediada a través de sistemas receptores complejos que incluyen el N-metil-d-aspartato (NMDAr), el alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4 ácido isoxazolpropiónico (AMPA) y los subtipos de receptores metabotrópicos y desempeña un papel crítico en la modulación de la plasticidad sináptica, del estado de ánimo, de los procesos cognitivos y del comportamiento motor. Se cree que los déficits de la función glutamatérgica contribuyen a la patogénesis de los trastornos neuropsiquiátricos, incluidos el estado de ánimo y los trastornos del movimiento. El conocimiento ya acumulado en la encefalitis con receptores anti-NMDA resalta la necesidad de una amplia difusión de estos conceptos entre los psiquiatras y, en casos sospechosos, para el reconocimiento temprano, la investigación clínica y de laboratorio rápida y la interfaz eficiente entre la salud mental y los equipos médicos (20).

En la siguiente tabla se resume un estudio multicéntrico, de cohorte de 577 pacientes con encefalitis autoinmune Anti –NMDAR en tratamiento y factores pronósticos así como la frecuencia de afectación por genero y edad.

AUTOR/REVISTA	MUESTRA	RESULTADOS	CLINICA DE PRESENTACION
<b>Titulaer et al Lancet Neurol 2013</b>	N:577 Multicéntrico (Canadá, Estados Unidos, España y Japón)	95% <45 años  37%(211)<18años M:H 4:1	-Movimientos anormales y/o convulsiones (<18años de edad) -alteraciones de la conducta (<45años de edad)

El predominio en el genero femenino fue menos evidente en niños menores de 12 años y en adultos mayores de 45 años de edad. En comparación con adolescentes y adultos, los niños pequeños se presentaron con mayor frecuencia con movimientos anormales o convulsiones, y los adultos con presentación mas frecuente de clínica psiquiátrica (21).

Los adolescentes y adultos generalmente presentan conductas anormales (psicosis, delirios, alucinaciones, agitación, agresión o catatonia) con irritabilidad e insomnio. Seguido de disfunción del habla, disquinesias, déficits de memoria, inestabilidad autónoma y disminución del nivel de conciencia (21,22) Las convulsiones pueden ocurrir en cualquier momento durante la enfermedad, pero tienden a ocurrir antes en los hombres (23).

Las convulsiones asociadas con encefalitis autoinmune presentan características electro clínicas comunes que muestran una evolución dinámica en el tiempo. Proponemos un papel para las regiones temporo-perisilvianas en su generación. Las características electro clínicas que involucran lóbulos temporales predicen la persistencia de las convulsiones en la encefalitis autoinmune (24)

El análisis del LCR para detectar la presencia de anticuerpos contra el receptor NMDA es obligatorio en pacientes con síntomas recurrentes después de la encefalitis por herpes simple (25,26). Esta forma recurrente de encefalitis por herpes simple es un trastorno autoinmune que a veces es indistinguible del síndrome completo de la encefalitis Anti-NMDAr, afecta al 20% de los pacientes con encefalitis por herpes simple y se manifiesta con una nueva coreo atetosis (predominantemente en niños (27,28) o síntomas psiquiátricos (principalmente en adultos y adolescentes) algunas semanas o, rara vez, meses después de la infección viral (29).

El hallazgo de hiperintensidades temporomesiales bilaterales en secuencias de T2 / FLAIR MRI puede apuntar a encefalitis límbica, pero en la mayoría de los casos las imágenes convencionales revelan solo cambios inespecíficos o falta de anomalías (30).

En el electroencefalograma (EEG) los grafo elementos agudos denotan un proceso irritativo o epileptógeno, y los no agudos, lentos o polimorfos, lesiones no necesariamente epileptógenas. Los grafo elementos que sugieren un proceso epiléptico focal en el EEG son la punta, la onda aguda, la polipunta y la punta-onda focales. La producción de estos grafo elementos se correlaciona con una hiperexcitabilidad focal cortical por falta de inhibición gabaérgica o aumento de excitación glutamatérgica. Se ha calculado que para la producción de una punta visible en el EEG de superficie debe sincronizarse la descarga de las neuronas de una zona de 6cm<sup>2</sup> de la corteza cerebral (31)

El pincel delta extremo del estallido beta en los picos y / o las depresiones de las ondas delta es un patrón electroencefalográfico recientemente descrito que se presenta en solo un tercio de los pacientes con encefalitis con receptor de anti-N-metil-D-aspartato. La identificación de este patrón puede guiar el diagnóstico temprano y el tratamiento de la encefalitis anti-receptor de N-metil-D-aspartato. (32). Siendo este tipo de patrón no observado por el momento en otra entidad clínica y con inferencia de ser un posible marcador de severidad y utilidad pronóstica en la evolución del paciente con esta entidad clínica (33,34)

En la siguiente tabla se resume una investigación en 12 pacientes con encefalitis Autoinmune en seguimiento por 6 meses(rango 1-60 meses) de sus Electroencefalograma.

AUTOR/REVISTA	MUESTRA	RESULTADOS
<b>Yildirim Mirac et al Epilepsy &amp; Behavior 2018*</b>	N:43 electroencefalogramas	1.-Descargar rítmicas breves (2 pacientes) 2.-Actividad delta rítmica intermitente occipital (2 pacientes) 3.-Actividad difusa de frecuencia beta excesiva (3 pacientes) 4.-Cepillos delta extrema (5/12 pacientes- 41.7%-)
<b>Schmitt Sarah E.,MD et al Neurology 2012</b>	N: 23 pacientes	23 (30.4%) delta brush extreme ** 11 (47.8%) actividad delta rítmica generalizada 9 (39%) desaceleración difusa grave 8 (34%) desaceleración focal
<b>Veciana M., et al Epilepsy Behav 2015</b>	N:15 pacientes	5(33.3%) delta brush extreme*** 5(33.3%) actividad delta rítmica 4(26.6%) actividad beta excesiva.
<b>Wang J., et al J Neurol Sci 2015</b>	N:2	2(100%) beta brush extreme ****

\*La actividad epiléptica desaparece en 4-6 meses(2 pacientes) o persistentes 10-17 meses(2 pacientes), se observó actividad epiléptica en 7 pacientes (58%) y uno con descarga periódica lateralizada.

\*\*Se asoció a hospitalización más prolongada y más días de monitoreo

\*\*\*La presencia de beta brush extreme se asoció a estado epiléptico en todos los casos lo que condujo a realizar la prueba de anticuerpos anti-NMDAR resultado positivo y confirmando el diagnóstico de encefalitis autoinmune Anti-NMDAR

En el estudio de Schimmitte S.E., et al 2012 se reporta que la etiología del patrón de Delta Brush Extreme (EDB) sigue sin estar clara y ciertamente requiere más investigación. El exceso de actividad beta se observa comúnmente en pacientes que reciben barbitúricos y benzodiazepinas, estas últimas se administraron a 15 de nuestros pacientes. Sin embargo, para al menos 2 pacientes, el patrón EDB se observó antes de la administración inicial documentada de barbitúricos o benzodiazepinas, lo que sugiere que la actividad beta se produjo independientemente de estos medicamentos. En otros 2 pacientes con EDB, el patrón de EDB persistió durante al menos 2 semanas después de suspender las benzodiazepinas. Además, la actividad beta tendía a ocurrir en ráfagas sincronizadas con actividad delta rítmica difusa y predominantemente frontal, que no se explicaría solo por el uso de sedantes . La naturaleza ictal vs interictal de este patrón tampoco está clara. Ninguno de nuestros pacientes con EDB respondió clínica o electrográficamente a los ensayos de benzodiazepinas u otros fármacos antiepilépticos IV. Aunque el patrón no califica como ictal por las definiciones propuestas de crisis convulsivas no convulsivas,(35,36) puede estar en el continuo ictal-interictal. La modulación de las corrientes mediadas por NMDAr puede alterar la actividad neuronal rítmica y conducir a patrones electrográficos únicos. La ketamina, un antagonista de NMDAr, puede mejorar las oscilaciones de frecuencia gamma y atenuar la actividad theta en ratones CA37 y en modelos computacionales de hipocampo (37). En pacientes con encefalitis anti-NMDAr, los anticuerpos reducen los niveles de NMDAr sináptico y las corrientes mediadas por NMDAr, lo que podría explicar el patrón electrográfico que vimos en nuestros pacientes con enfermedad más severa que tuvieron una mayor actividad delta con frecuencias superpuestas más rápidas (38) Debido a la naturaleza retrospectiva del estudio, no se pudo abordar adecuadamente los títulos de anticuerpos porque los datos de anticuerpos solo estaban disponibles en una manera cualitativa en la mayoría de los registros de pacientes, y los anticuerpos no se determinaron sistemáticamente en el momento en que se realizó la monitorización del EEG (es decir, algunos pacientes se analizaron varias semanas antes o después de la etapa en la que tenían la monitorización del EEG así como antes y después de la inmunoterapia) (39).

Grauss en 2016 publica un *positional paper* donde propone los primeros criterios diagnósticos para la enfermedad (tabla 1). (40)

#### **Criterios Diagnostico para Encefalitis anti-NMDAR (4)**

##### **Probable Encefalitis anti-NMDA**

El Diagnostico puede realizarse cuando 3 de los siguientes criterios están presentes

##### **1. Inicio Rápido (menos de 3 meses) de al menos 4 de los siguientes 6 grupos mayores de síntomas.**

1. Comportamiento anormal (psiquiátrico) o Disfunción Cognitiva
2. Disfunción del discurso (discurso apresurado, reducción verbal, mutismo)
3. Convulsiones.
4. Movimientos anormales, discinesias o rigidez/posturas anormales
5. Deterioro del nivel de conciencia
6. Disfunción autonómica o falla respiratoria central

##### **2. Al menos uno de los siguientes resultados de estudios de laboratorio**

- a. EEG anormal (enlentecimiento focal o difuso, o actividad desorganizada, actividad epiléptica o Delta-Brush Extremo.
- b. Pleocitosis o Bandas oligoclonales

##### **3. Exclusión racional de otras enfermedades**

Diagnostico puede relajarse en la presencia de 3 de los grupos de síntomas acompañados de teratoma sistémico.

##### **Encefalitis Definitiva Anti-NMDA**

El diagnostico se puede realizar por la presencia de uno o mas de los 6 grupos mayores de síntomas + positividad para anticuerpos contra IgG NR1 después de una exclusión de otras enfermedades

Los pacientes con encefalitis asociada con el anticuerpo Anti-NMDAr a menudo presentan desafíos terapéuticos significativos, relacionados principalmente con la larga historia natural de la enfermedad y su tendencia a recaídas frecuentes (41,42). El pronóstico es muy variable según el subtipo, ya que los mejores resultados se informan en pacientes con anticuerpos de la superficie celular y los malos resultados se observan a menudo en los casos paraneoplásicos clásicos que se dirigen a los antígenos intracelulares (43). Sin embargo, incluso dentro de un subtipo, se observan inconsistencias significativas en la morbilidad a largo plazo (44,45,46). Comprender qué factores pueden influir en el pronóstico es esencial para brindar una perspectiva informativa a los médicos, pacientes y familiares, así como para influir en futuras decisiones de tratamiento.

En la actualidad, no existe consenso con respecto a una clara evaluación del resultado del tratamiento. La escala de Rankin modificada (47) se usa a menudo para evaluar el resultado (48). Dalmau y sus colaboradores han recomendado la utilización de una combinación de los modificados Escala de Rankin (MRS) y mini-estado mental (MMSE) (49). Se describe que los pacientes tienen recuperación completa si regresan a sus trabajos (MRS 0, MMSE 29-30), deficiencias leves si regresan a la mayoría de las actividades de la vida diaria y permanecen estables durante al menos 2 meses (MRS 1-2, MMSE > 25), y déficits severos para todos los demás casos (50, 51). Otros estudios han utilizado una serie de diferentes evaluaciones neuropsicológicas (52).

Varios estudios observacionales han documentado asociaciones entre los hallazgos clínicos y paraclínicos iniciales, y el resultado de los pacientes. Los artículos de investigación de esta naturaleza tienen diseños diversos, con investigadores que se centran en cohortes con un anticuerpo específico o con un síndrome único, como la encefalitis límbica o la epilepsia autoinmune. Los estudios que están diseñados para analizar medidas de resultado como la mortalidad, el control de las convulsiones y los déficits cognitivos son muy útiles, no solo para mejorar nuestro conocimiento actual sobre los subtipos de encefalitis autoinmune, sino también para el desarrollo futuro de las guías clínicas. Sin embargo, tales estudios son escasos, e incluso para artículos de investigación comparables, los resultados son frecuentemente contradictorios. La investigación centrada en el pronóstico se basa en tres puntos críticos. Aspectos: (i) verificación de casos, (ii) definición de predictores y (iii) resultados Medidas de pronóstico (53). El objetivo primordial de la presente tesis es documentar las características electroencefalográficas y la clínica de la fase inicial de los pacientes mexicanos con encefalitis autoinmune Anti-NMDAR positivo debido a que en México no existen datos documentados al respecto y solo en la literatura internacional se encuentra documentado. Esto de igual manera puede apoyarse como herramienta para la sospecha diagnóstica en nuestra población mexicana para un diagnóstico temprano, tratamiento oportuno y reducir al mínimo de secuelas. Se debe considerar que es más frecuente en mujeres jóvenes con edad productiva y reproductiva.

## MATERIAL Y MÉTODOS.

El presente estudio se realizó en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “ desde el año 2015 hasta el año 2018. en los pacientes que fueron ingresados en el piso del servicio de Neurología el seguimiento en consulta externa en la clínica de Neuroinmunología..

Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, serie de casos. Se incluyeron a sujetos con diagnóstico final de encefalitis autoinmune Anti-NMDAr positivos ingresado en el servicio de Neurología de CMN La Raza, con edad desde los 16 años, con electroencefalograma (EEG) a su ingreso, que además se les descartó otra posibilidad diagnóstica comórbida y que contaron con estudios de imagen de tomografía craneal y de resonancia magnética cerebral con áreas congruentes de lesión y que hayan descartado lesiones comórbidas. No se incluyeron a pacientes con antecedentes conocidos de enfermedad en el sistema nervioso central, con antecedente de consumo de sustancias estimulantes o drogas previo a la enfermedad, con enfermedad sistémica que condiciones lesión al sistema nervioso central o pacientes con enfermedad psiquiátrica previa a la encefalitis en estudio, pacientes sin anticuerpos anti-NMDAr positivo, pacientes que no cuenten con EEG o que no se les haya descartado otra causa de enfermedad que explique o contribuya a la enfermedad. Por su poca incidencia se incluyeron a todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.

La evaluación de los datos se realizó acudiendo al servicio de Neurología Clínica de dicha Institución y se buscó en la base de datos de pacientes del Servicio de Neurología a los pacientes ingresados con el diagnóstico de Encefalitis Autoinmune Anti-NMDAr. Se obtuvo los números de seguridad social y se solicitaron los expedientes clínicos al Archivo General del Centro Médico Nacional “La Raza”. Del expediente clínico se revisaron las notas clínicas de la primera valoración y de ingreso al servicio de Neurología Clínica, hecha por residentes de Neurología R4 y R3, y Médicos Neurólogos adscritos del Hospital. Se analizó en la anamnesis la clínica de inicio en el padecimiento actual, así como la exploración física neurológica, que motivó el ingreso al servicio para protocolo de estudio por sospecha diagnóstica de encefalitis autoinmune. Se valoró la clínica de presentación y el electroencefalograma, que se realizó durante su ingreso, para esto se utilizó el electroencefalógrafo



de marca Nicolet carefusion, Guangdong, China; utilizando electrodos de superficie con el sistema internacional 10-20 se colocaran los mismos, con montaje longitudinal bipolar de 4 canales con una velocidad de 25mm/seg, además se contó con el resultado positivo de Anticuerpos Anti-NMDAr que forman parte del protocolo diagnostico de la Encefalitis Autoinmune. La técnica para su realización se describe a continuación; **Identificación de Biomarcadores en sangre periférica y LCR:** Se realizará por inmunoblot con la tecnología del sistemas de visualización que realiza la cuantificación de moléculas blanco en membranas (Western blot, Northern blot, Southern blot), y en tejidos (inmunohistoquímica). **Western blot para identificar Autoanticuerpos:**Un fragmento de tejido neuronal de ratón se extraerán las proteínas, el cual será homogeneizado con 100ug de buffer de lisis (Complete Merck Millipore) con urea y posteriormente será centrifugado a 15,000 rpm a -4°C. Se obtendrá el sobrenadante y se realizará la cuantificación por el método de Bradford para determinar la cantidad de proteína a utilizar en la electroforesis. El sobrenadante se colocará en dodecil-sulfato de sodio (SDS) (amortiguador Tris/Hcl, pH 7.2, 2.3% w/v SDS, 3% v/v glicerol) el cual deberá contener 5% β-mercaptanol y se correrá en un gel de poliacrilamida a una concentración de 10%. Las proteínas se cargaran a una concentración de 70µl de muestra 50µl de H2O destilada y 30µl de LB, obteniendo una concentración final de 150µl por alícuota, de la cual se tomara únicamente 30µl de muestra por carga, realizando la electroforesis en gel de poliacrilamida al 10% a 85volt por 2.30hrs. Se transferirán a una membrana de difloruro de polivinilo (PVDF) por medio de una cámara de transferencia semi-humeda, empleando 20volts por 1hrs. Las uniones no específicas se bloquearán incubando albumina bovina al 0.5% diluida en amortiguador PBS-Twen (Tris 50 mM, pH 10.2, NaCl 350 mM, PSMF 0.2mM) durante 1hrs. Se incubará por 24hrs con el LCR o plasma correspondiente diluido 1:1,000. Se realizaran tres lavados con PBS-Twen cada uno por 5min y se aplicará el anticuerpo secundario IgG anti-humano marcado con peroxidasa (1:5000) por 2 horas se realizaran tres lavados con PBS-Tween y uno sin TWEEN. Finalmente, las membranas se revelaran con 3,3,`diaminobenzidina (Sigma fast; Sigma) y se visualizarán con un fotodocumentador Gel Doc-x de Biorad. **Técnica de Do-blot para la identificación de los antígenos circulantes en LCR y plasma:** Sobre una membrana de nitrocelulosa en el equipo de Do blot de biorad se depositan 10 y

5  $\mu$ l de LCR y plasma, se adhiere a vacío posteriormente, la membrana se secará a temperatura ambiente y se bloquea con solución salina de fosfatos (PBS)-leche 5%. Después de 3 ciclos de lavado con PBS-Tween 20 (PBS-T) durante 5 min, se incubó con el anticuerpo primario de cada antígeno a detectar (NMDAR1, GAD65/67, GABA<sub>b</sub>, GluR2/3 a una dilución 1/500 en PBS-leche al 1%. Luego de una nueva etapa de lavado (3 veces), se incubará con suero anti-IgG total de conejo conjugado con peroxidasa, diluido 1/500 con PBS-leche al 1%. Tras otra etapa de lavado (3 veces), se agrega como reactivo revelador una solución de tetraclorhidrato de 3,3'-diaminobenzidina (Sigma fast, Sigma Inc). La reacción se detiene con una etapa de lavado con agua. Todos los pasos de incubación se realizarán en agitación moderada. Como control positivo se utiliza el extracto proteico de tejido de ratón. **Técnica de TBA (tissue brain adhesion) para la localización de los autoanticuerpos:** Se obtiene el cerebro de ratón por craneotomía el cual es fijado en paraformaldehído al 4 % por 24 horas, posteriormente se crioprotege con sacarosa por 24 horas y es congelado en hielo seco crioprotegido con metil butano, se realizan cortes de 30 micras de manera sagital en criostato a -20 °C los cuales se depositan en PBS frío. En un placa de 24 pozos se colocan 3-5 rebanadas de tejido, se bloquean con suero normal de cabra 1:200, por 30 minutos, se escurre el exceso y se coloca el LCR o plasma diluido 1:50 el cual se incuba por 24 horas, a 4°C seguido de eso se hacen 3 lavados por 5 minutos, se incuban con un anticuerpo secundario IgG-IFTC contra humano se dejan en incubación por 2 horas, seguido de 3 lavados con PBS y se montan con Vectashield se observan en un microscopio de epifluorescencia. 2 rebanadas antes de montar se reincuban con el anticuerpo de interés NMDA, GABA etc diluido 1:500 por otras 24 horas, seguido de tres lavados se incuban con el anticuerpo secundario Alexa-586(In vitro gen labs) diluido 1:300, seguido de tres lavados con PBS se montan con Vectashield, se sellan con barniz y se observan al microscopio confocal para observar la colocalización (Grauss et al., 2017, Irani et al., 2010) **Citometría de flujo:** La citometría de flujo (CMF) constituye una técnica de avanzada, automatizada, objetiva y altamente sensible, muy útil para el estudio del inmunofenotipo de las células normales y anormales y observar la respuesta inmunológica en el SNC y a nivel periférico. Para el análisis del inmunofenotipo en sangre periférica y LCR por CMF se colocará la muestra (5 ml) en tubos con EDTA para no alterar la conformación

de los antígenos a estudiar, las muestras serán procesados de acuerdo al protocolo de Kraan y col., (2008), el cual se describe brevemente a continuación; En el lisado de los hematíes se realizará con solución lisante o cloruro de amonio, durante 10 min a temperatura ambiente. Posteriormente, las células deben ser lavadas en dos ocasiones con suero fisiológico y centrifugadas a 4°C durante 10 min a 1500 rpm., las células deben ser fijadas para conservar su viabilidad con una solución fijadora (formaldehído al 1 %) y guardadas a 4°C hasta el momento de la adquisición. las muestras se resuspendieron con un amortiguador de fosfato (PBS) y se centrifugan por 5 minutos a 500g a temperatura ambiente, el sobrenadante se aspira y la muestra se resuspende en 300 µl de PBS, transfiriendo 100µl de suspensión de células en tubos de polietileno de 12x75mm, añadiendo 5µl de cada anticuerpo (CD4, CD8, CD69, HLA-DR ) e incubando por 15 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad añadiendo 2ml de PBS y mezclando, para remover los eritrocitos al inicio del procedimiento se utiliza una solución que causa lisis (cloruro de amonio). El análisis se lleva a cabo mediante un citómetro BD FACSCalibur. Como parte del acervo del estudio se valorara las imágenes de Resonancia magnética craneal y el resultado de la punción lumbar del líquido cefalorraquídeo. Posteriormente se revisaran las notas de alta en donde se determina la clínica de egreso del paciente, con el tratamiento realizado durante su ingreso en el servicio de Neurología. Cuando no se contaba con todos los datos clínicos, se realizó una llamada telefónica al domicilio de los pacientes, con previa identificación de los autores del estudio, así como explicación detallada del estudio y se realizó una visita a domicilio para hacer una valoración neurológica del paciente cuando existió información inconsistente. Toda la información obtenida se dispuso en hojas de captura de datos (ver anexos). Posteriormente los datos se depositaran en un archivo de Microsoft office Excel versión 2018 para el análisis estadístico se empleo estadística descriptiva.

## RESULTADOS.

Se identificaron 12 pacientes con encefalitis por anticuerpos anti-NMDAr positivo, 8 (66.7%) hombres y 4 (33.3%) mujeres. La edad (promedio  $\pm$  error estándar de la media) fue de  $28.7 \pm 10.5$  años.

Con respecto a clínica diez pacientes (83.33%) presentaron alteración conductual y/o cognitiva como presentación de la enfermedad en su fase aguda. De estos nueve (75%) presentaron crisis convulsivas en la fase aguda igualmente y a su vez de éstos nueve; dos (22.22%) cursaron con estado epiléptico. Cinco pacientes (41.66%) tuvieron disfunción del estado de despierto en la fase aguda de la enfermedad. Solo dos pacientes cursaron con disfunción autonómica o hipo ventilación central de los cuales los dos (100%) requirieron intubación oro traqueal. No se reportaron defunciones a largo plazo en los pacientes estudiados que cumplieron con los criterios para su ingreso a éste estudio.

**Tabla 1.** Frecuencia de la clínica en fase aguda de la enfermedad de los pacientes con encefalitis autoinmune Anti-NMDAr.

<b>CLINICA EN FASE AGUDA</b>	<b>n</b>
1) Alteración conductual y/o cognitiva	10
2) Alteración del leguaje	3
3) Crisis convulsiva	9
4) Trastornos del movimiento	4
5) Disfunción del estado de despierto	5
6) Disfunción autonómica o hipo ventilación central	2

Al analizar los electroencefalogramas (EEG) de los doce pacientes estudiados, siete (58.33%) tuvieron un ritmo de base lento en el electroencefalograma en la fase aguda de la enfermedad. Diez pacientes (83.33%) tuvieron grafo elementos en el EEG. De los que cursaron con estado epiléptico (paciente 4 y 12) ambos tuvieron un ritmo de base lento theta delta y theta generalizada respectivamente; el paciente 12 curso con un estado epiléptico no convulsivo.

En cuanto a la presencia de grafo elementos; cuatro pacientes (33.33%) tuvieron punta onda como grafo elemento de componente básico anómalo en el EEG y cinco (41.66%) con ondas agudas como grafo elemento básico.

**Tabla 2.** Se muestra la frecuencia de las características del electroencefalograma (EEG) de los pacientes con encefalitis autoinmune Anti-NMDAr tomados en fase aguda de la enfermedad

ELECTROENCEFALOGRAMA	RITMO DE BASE	GRAFOELEMENTOS	OTROS
Paciente 1	Lento delta	Punta-onda	
Paciente 2	Lento generalizado		
Paciente 3		Ondas agudas lentas con polipuntas onda lenta	
Paciente 4	Lento delta theta	Polipuntas-onda lenta fronto temporales predominantemente	
Paciente 5	Lento delta theta	Ondas agudas y paroxismos de punta onda lenta generalizada	
Paciente 6	Alfa-beta alternante	Puntas en región temporal izquierda	
Paciente 7	Lento theta angulada		
Paciente 8	Lento delta	Punta onda aguda con complejos periódicos	
Paciente 9		Punta onda lenta generalizada de inicio en región temporal izquierda	
Paciente 10	Lento theta	Ondas agudas con inversión de fase	
Paciente 11	Lento theta	ondas	
Paciente 12	Lento theta generalizada	Ondas agudas e hiperagudas en regiones fronto temporales predominantemente	

Los pacientes 2 y 7 que tuvieron solo ritmo de base lento sin grafo elementos no cursaron con crisis convulsivas durante la fase aguda de la enfermedad. Los pacientes 9 y 12 que requirieron intubación oro traqueal tuvieron grafo elementos cuyo inicio eléctrico fue en regiones temporales. Los pacientes 4 y 12 que cursaron con estado epiléptico ambos tuvieron grafo elementos en regiones fronto temporales predominantemente. No se encontró otro tipo de patrón electroencefalográfico que lo hallado en el ritmo de base y los grafo elementos.

## DISCUSION.

La encefalitis autoinmune anti NMDAr es una inflamación del parénquima cerebral asociado a disfunción neurológica. Aunque el examen patológico y las pruebas de tejido cerebral se consideran la prueba diagnóstica “estándar de oro”, rara vez se realiza premortem debido a la posible mortalidad asociada con un procedimiento neuroquirúrgico invasivo. (8)

En ausencia de confirmación patológica, la encefalitis se definió previamente sobre la base de las características clínicas, de laboratorio, electroencefalográficas y de neuroimagen seleccionadas. (25,22)

En nuestra serie de pacientes se observó que hay una mayor frecuencia en hombre que en mujeres con una relación 2:1. En cuanto a la clínica de presentación en la fase aguda predominante se observó la alteración conductual y/o cognitiva, seguido de las crisis convulsivas, las disfunción del estado de despierto y trastornos del movimientos. Datos que cumplen con los criterios propuestos por Grauss en 2016 para el diagnóstico clínico. Así como el debut descrito para adultos, quienes en su mayoría inician con alteraciones neuropsiquiátricas, crisis convulsivas y movimientos anormales.

De los síntomas prodrómicos seis pacientes (50%) cursaron previamente con cefalea, cuatro pacientes (33.33%) con fiebre, tres pacientes (25%) con un cuadro pseudogripal y solo uno se asoció a vacunación contra Influenza. (26)

Debido a que la causa más frecuente de encefalitis esporádica en todo el mundo es el virus herpes tipo 1 con una manifestación clínica indistinguible de la encefalitis autoinmune anti NMDAr y que las pautas terapéuticas son diferentes para cada una, es menester utilizar un arsenal de pruebas de laboratorio y gabinete para su abordaje y terapia oportuna, procurando así el mínimo de secuelas. Cabe mencionar que la encefalitis autoinmune Anti-NMDAr es potencialmente tratable y reversible con un mínimo de secuelas e incluso sin secuelas con un diagnóstico y tratamiento oportuno. Debido a esto se analizaron los estudios electroencefalográficos de los pacientes con encefalitis anti-NMDAr de nuestro hospital.

Se encontró que los pacientes de nuestra serie el 100% tuvo alteraciones electroencefalográficas a su ingreso en la fase aguda de la enfermedad. Cuyos hallazgos fueron el ritmo de base lento en el 75% de los estudiados así como con grafo elementos en el 83.33% de la serie. No se encontró algún patrón característico y tampoco se observó el delta brush extreme, que es actualmente patrón encontrado únicamente en la encefalitis autoinmune anti-NMDAr y que no se encuentra asociada a otra entidad nosológica actualmente y se le ha comparado al patrón típico hallado únicamente niños prematuros.(15)

En nuestros pacientes mexicanos no se logró observar tal patrón electroencefalográfico. Se observó que aquellos pacientes sin grafo elementos nunca convulsionaron. Los pacientes que requirieron intubación oro traqueal fueron aquellos con grafo elementos en regiones temporales como inicio de la descarga o como foco predominante de descarga. Los pacientes que cursaron con estado epiléptico tuvieron actividad eléctrica cerebral con ritmo de base lento theta principalmente con grafo elementos en regiones fronto temporales principalmente. (18)

En ningún caso se encontró descargas epileptiformes lateralizadas periódicas (PLEDs) que son usualmente vistos principalmente en lesiones estructurales corticales y menos frecuente en tumores, pero sí en encefalitis por virus herpes simple, por la destrucción cerebral que ocasiona, y que se asocia a convulsiones y/o estado epiléptico. (45,52)

Se desconoce si la ausencia de delta brush extremo en los hallazgos electroencefalográficos encontrados en nuestra serie de pacientes mexicanos con encefalitis autoinmune Anti-NMDAr positivo obedece a índole racial.(22) Debido a que en México no existe un estudio donde se tenga documentado dichas observaciones y a que se trata de una entidad nosológica relativamente nueva. Aunque en nuestro estudio sí se documenta los hallazgos propuestos por Grauss 2016 para el apoyo diagnóstico de la encefalitis autoinmune Anti-NMDAr con un EEG anormal (enlentecimiento focal o difuso, actividad desorganizada epiléptica o delta brush extremo)

## CONCLUSIONES.

-El género masculino tuvo mayor afectación con respecto al femenino con una relación de 2:1

-La clínica de presentación en la fase aguda cumple con los criterios de Grauss 2016 y por los hallazgos clínicos de debut en adultos reconocidos a nivel internacional que son manifestaciones neuropsiquiátricas, crisis convulsivas y movimientos anormales.

-El electroencefalograma de los pacientes estudiados que no cursaron con crisis convulsivas no tuvo grafo elementos como componente básico de su registro pero si cursaron con una lentificación del ritmo de base dentro de la banda theta.

-Los pacientes con focos de descarga eléctrica temporal con grafo elementos cursaron con disfunción autonómica o hipo ventilación central.

-Los pacientes que cursaron con estado epiléptico tuvieron un ritmo de base lenta dentro de la banda theta principalmente con grafo elementos polipuntas u ondas lentas en regiones fronto temporales principalmente.

-No se encontró otro tipo de patrón electroencefalografico que lo reportado en el ritmo de base y los grafo elementos.

-Se sugieren nuevos estudios con un mayor número de pacientes con encefalitis autoinmune Anti-NMDAr para determinar la causa de la ausencia del delta brush extremo.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- 1.- Dalmau J, Rosenfeld MR. Autoimmune encephalitis update. *Neuro Oncol* 2014;16:771–78
- 2.-CaselliRJ,DrazkowskiJF,WingerchukDM.Autoimmuneencephalopathy. *Mayo Clin Proc* 2010;85:878 – 80
- 3.-da Rocha AJ, Nunes RH, Maia AC Jr, et al. Recognizing autoimmune mediated encephalitis in the differential diagnosis of limbic disorders. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36:2196–205
- 4.- GlaserCA, GilliamS, SchnurrD, et al; California Encephalitis Project, 1998–2000. In search of encephalitis etiologies: diagnostic challenges in the California Encephalitis Project, 1998 –2000. *Clin Infect Dis* 2003;36:731– 42
- 5.-Armangue T, Leypoldt F, Dalmau J. Autoimmune encephalitis as differential diagnosis of infectious encephalitis. *Curr Opin Neurol* 2014;27:361– 68
- 6.- VincentA. Autoimmunechannelopathies: new antibody mediated disorders of the central nervous system. *F1000 Biol Rep* 2009;1:61
- 7.-Ramanathan S, Mohammad SS, Brilot F, et al. Autoimmune encephalitis: recent updates and emerging challenges. *J Clin Neuro- sci* 2014;21:722–30
- 8- DalmauJ, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al. Clinicalexperience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011;10:63–74
- 9.- Suleiman J, Brilot F, Lang B, et al. Autoimmune epilepsy in children: case series and proposed guidelines for identification. *Epilepsia* 2013;54:1036 – 45
- 10.- Matoq AA, Rappoport AS, Yang Y, et al. Anti-NMDA-receptor anti- body encephalitis in infants. *Epilepsy Behav Case Rep* 2015;4:99 –101
- 11.- Bien CG, Vincent A, Barnett MH, et al. Immunopathology of auto-antibody associated encephalitides: clues for pathogenesis. *Brain* 2012;135:1622–38

- 12.-Bravo-Oro A, Acosta-Yebra D, Grimaldo-Zapata IP, et al. Reversible cortical atrophy secondary to anti-NMDA receptor antibody encephalitis. *Rev Neurol* 2015;60:447–52
- 13.- Kayser MS, Titulaer MJ, Gresa-Arribas N, et al. Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-N-methyl-d- aspartate receptor encephalitis. *JAMA Neurol* 2013;70:1133–39
- 14.-Irani SR, Vincent A. NMDA receptor antibody encephalitis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011;11:298 –304
- 15.- Gabilondo I, Saiz A, Galán L, et al. Analysis of relapses in anti- NMDAR encephalitis. *Neurology* 2011;77:996 –99
- 16.- Lancaster, Dalmau, neuronal anti antigens pathogenesis asociated disorders and autoantibody testing, *J Nat. Rev, Reurol* (2012) vol 8, pag: 380-390.
- 17.- Tanaka, recent update in autoimmune encephalitis/ encephalopathy, clinical and experimental neuroimmunology 2015: 6: pag. 70-82
- 18.- Romana Höfberger, Neuroimmunology: and expanding frontier in autoimmunity, *Frontiers in immunology*, april (2015): vol 6; 1-5
- 19.- Martinez H, Horvath J, Shiloh-Malawsky Y, Sanga N, Martinez-Lange M , Dalmau J. Analysis of complement and plasma cells in the brain of patients with anti-NMDA encephalitis, *Neurology* (2011): 77; 590-593
- 20.-Rosenthal-Simons Ayelet., R. Durrant Andrea, Heresco levy Uriela. Autoimmune induced glutamatergic receptor dysfunctions: Conceptual and psychiatric practice implications. *European Neuropsychopharmacology*. Junio 2013 .Volumen 23, Issue 12, December 2013, Pages 1659-1671
- 21.- Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 157–65.

- 22.- Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 63–74.
- 23.- Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1091–98.
- 24.- Viaccoz A, Desestret V, Ducray F, et al. Clinical specificities of adult male patients with NMDA receptor antibodies encephalitis. *Neurology* 2014; 82: 556–63.
- 25.- Steriade Claude, Moosa Ahsan N.V, et al. Electroclinical features of seizures associated with autoimmune encephalitis. *Seizure. European Journal of Epilepsy*. August 2018 Volume 60, Pages 198–204
- 26.- Prüss H, Finke C, H. Itje M, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis. *Ann Neurol* 2012; 72: 902–11.
- 27.- Armangue T, Leyboldt F, M.laga I, et al. Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity. *Ann Neurol* 2014; 75: 317–23.
- 28.- Hacoheh Y, Deiva K, Pettingill P, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in post-herpes simplex virus encephalitis neurological relapse. *Mov Disord* 2014; 29: 90–96.
- 29.- Armangue T, Moris G, Cantar.n-Extremera V, et al, for the Spanish Prospective Multicentric Study of Autoimmunity in Herpes Simplex Encephalitis. Autoimmune post-herpes simplex encephalitis of adults and teenagers. *Neurology* 2015; 85: 1736–43.
- 30.-Heine J, Prüss H, Bartsch T, Ploner CJ, Paul F, Finke C: Imaging of autoimmune encephalitis relevance for clinical practice and hippocampal function. *Neuroscience* 2015; 309: 68–83
- 31.-Antonio Gil Nagel, Jaime Parre, Jorge Iriarte. MANUAL DE ELECTROENCEFALOGRAFIA. 1ª Edición. Mc Graw Gil/Interamericana de España, S.A.U. 2002

- 32.- Di Capua Daniela, Garcia-Ptacek Sara et al. Extreme delta brush in a patient with anti NMDAr encephalitis. *Epileptic Disorders* December 2013. Vol 15, No.4.
- 33.-Sarah E. Schmitt,MD Kimberly Pargeon, MD Eric S. Et al. Extreme delta brush, A unique EEG pattern in adults with anti NMDA receptor encephalitis, *Neurology* 2012;79:1094-1100
- 34.-Ahmed Abbas, Ashish Grag, Rajdeep Jain, et al. Extreme delta brush and BIRDs in the EEG of anti NMDA receptor encephalitis. *Pract Neurol* 2016;16:326-327
- 35.- Chong DJ, Hirsch LJ. Which EEG patterns warrant treatment in the critically ill? Reviewing the evidence for treatment of periodic epileptiform discharges and related patterns. *J Clin Neurophysiol* 2005: 22:79–91
36. Young GB, Jordan KG, Doig GS. An assessment of non convulsive seizures in the intensive care unit using continuous EEG monitoring: an investigation of variables associated with mortality. *Neurology* 1996;47:83–89
37. Neymotin SA, Lazarewicz MT, Sherif M, Contreras D, Finkel LH, Lytton WW. Ketamine disrupts theta modulation of gamma in a computer model of hippocampus. *J Neurosci* 2011;31:11733–11743
- 38.- Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, et al. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci* 2010;30:5866–5875
39. Schmitte Sarah E.,MD, Pargen Kimberly, MD, Dalmau Josep,PhM, et al. Extreme delta brush. A unique pattern in adults with Anti-NMDA recetor encephalitis. *Neurol* 2012: 79 (11): 1094-1100
- 40.- Graus F, Titulaer M, Balu R, Benseler S, Bien C, Cellucci T, Cortese I et al, A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis, *Lancet Neurol* 2016: 15: 391-404
- 41.- Irani SR, Bera K, Waters P, Zuliani L, Maxwell S, Zandi MS, et al. N-methyl-D- aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and para- clinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain* 2010;133:1655–67.

- 42.- Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA- receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008;7:1091–8.
- 43.- L. Bataller, K.A. Kleopa, G.F. Wu, J.E. Rossi, M.R. Rosenfeld, J. Dalmau, Autoimmune limbic encephalitis in 39 patients: immunophenotypes and outcomes, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 78 (2007) 381–385.
- 44.- J. Dalmau, A.J. Gleichman, E.G. Hughes, J.E. Rossi, X. Peng, M. Lai, S.K. Dessain, M.R. Rosenfeld, R. Balice-Gordon, D.R. Lynch, Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies, *Lancet Neurol.* 2008;7: 1091–1098.
- 45.- S. Aurangzeb, M. Symmonds, R.K. Knight, R. Kennett, T. Wehner, S.R. Irani, LGI1- antibody encephalitis is characterised by frequent, multifocal clinical and subclinical seizures, *Seizure* 2017; 50: 14–17.
- 46.- J.I. Byun, S.T. Lee, J. Moon, K.H. Jung, J.W. Shin, J.S. Sunwoo, J.A. Lim, Y.W. Shin, T.J. Kim, K.J. Lee, K.I. Park, K.Y. Jung, S.K. Lee, K. Chu, Cardiac sympathetic dysfunction in anti-NMDA receptor encephalitis, *Auton. Neurosci.* 2015;193: 142–146.
47. Van Swieten Jc, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, Van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988;19:604–7.
48. Graus F, Keime-Guibert F, Rene R et al. Anti-Hu associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001;124:1138–48.
49. Folstein MF, Folstein SE, Mchugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–98.
50. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG et al. Anti- NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008;7:1091–8

51. Bataller L, Kleopa KA, WU GF, Rossi JE, ROosenfeld MR, Dalmau J. Autoimmune limbic encephalitis in 39 patients: immunophenotypes and outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:381–5.

52. Vincent A, Buckley C, Schott JM et al. Potassium channel antibody associated encephalopathy: a potentially immunotherapy responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004;127:701–12.

53.- Seneviratne U., Cook M., D'Souza W. The prognosis of idiopathic generalized epilepsy, *Epilepsia* 2012; 53: 2079–2090.

ANEXOS.

### HOJA DE CAPTURA DE DATOS

NOMBRE DEL PACIENTE: \_\_\_\_\_ EDAD: \_\_\_\_\_

NUMERO DE SEGURIDAD SOCIAL: \_\_\_\_\_ SEXO: \_\_\_\_\_

FECHA DE INGRESO: \_\_\_\_\_

<b>CARACTERIZACION</b>	<b>DESCRIPCION</b>
<b>SINTOMAS DE INICIO</b>	
1) Alteración conductual y/o cognitiva	
2) Alteración del lenguaje	
3) Crisis convulsiva	
4) Trastorno del movimiento	
5) Disminución del estado de despierto	
6) Disfunción autonómica o hipo ventilación central	
<b>TRATAMIENTO</b>	
Brote:	
Sostén:	
<b>ANTI-NMDAR:</b>	
<b>REPORTE DE EEG</b>	
<b>IMAGENOLOGIA</b>	

