



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y**

**NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”**

**“FACTORES ASOCIADOS CON LAS ALTERACIONES  
COGNITIVAS Y SUS PERFILES ESPECÍFICOS DE LARGO  
PLAZO EN PACIENTES CON ENCEFALITIS AUTOINMUNE EN  
EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y  
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN”**

**TESIS PARA OTORGAR EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN  
NEUROLOGÍA**

**P R E S E N T A**

**DR. DAVID EDUARDO PRESTEGUI MUÑOZ**

**DIRECTOR DE TESIS**

**DR. ERWIN CHIQUETE ANAYA**

**MÉXICO CDMX, AGOSTO 2023**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

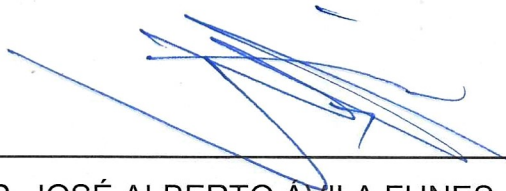


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.




---

DR. JOSÉ ALBERTO ÁVILA FUNES  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA MÉDICA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIA MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR  
ZUBIRÁN



---

DR. CARLOS GERARDO CANTÚ BRITO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA Y PSIQUIATRÍA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIA MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR  
ZUBIRÁN



---

DR. FELIPE VEGA BOADA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEUROLOGÍA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIA MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR  
ZUBIRÁN



---

DR. ERWIN CHIQUETE ANAYA  
DIRECTOR DE TESIS  
INVESTIGADOR DEL DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA Y PSIQUIATRÍA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIA MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR  
ZUBIRÁN

## AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a las personas que hicieron posible la culminación de este importante proyecto. A mi amada Karen, por ser mi mayor fuente de apoyo, inspiración y motivación a lo largo de este camino. A mis queridos padres, por su amor incondicional desde el inicio, sabios consejos y sacrificios que hicieron posible mi educación. También quiero agradecer a todas las personas cercanas a mí que de alguna manera contribuyeron a este logro, su aliento y comprensión fueron fundamentales. Sin cada uno de ustedes, este sueño no se hubiera hecho realidad. ¡Gracias de corazón!

*“Las ideas no duran mucho. Hay que hacer algo con ellas.”*

**Santiago Ramón y Cajal (1852 -1934)**

## ÍNDICE

<b>Parte</b>	<b>Página</b>
Hoja de firmas	2
Agradecimientos	3
Índice	4
Abreviaturas, siglas y acrónimos	5
Índice de tablas	6
Resumen	7
Antecedentes	8
Planteamiento del problema	14
Justificación	16
Hipótesis	17
Objetivos	18
Aspectos metodológicos	19
Resultados	25
Discusión	44
Conclusiones	50
Referencias	51

## ABREVIATURAS, SIGLAS, Y ACRÓNIMOS

<b><i>Siglas</i></b>	<b><i>Descripción</i></b>
<b>EA</b>	Encefalitis autoinmune
<b>LCR</b>	Líquido Ceforraquídeo
<b>RMN</b>	Resonancia magnética nuclear
<b>PET-18FDG</b>	Tomografía por emisión de positrones con 18 fluorodesoxiglucosa
<b>EEG</b>	Electroencefalograma
<b>MOCA</b>	Montreal Cognitive Assessment
<b>NMDAr</b>	receptor de N-metil-D-aspartato
<b>ANPRA</b>	Encefalitis autoinmune autoanticuerpos negativos pero probables
<b>VM</b>	Ventilación mecánica
<b>SNG</b>	Sonda nasogástrica
<b>UTI</b>	Unidad de Terapia Intensiva
<b>MRS</b>	escala de Rankin modificada
<b>INCMNSZ</b>	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla</b>	<b>Descripción</b>	<b>Página</b>
<b>Tabla 1</b>	Características generales de la población	25
<b>Tabla 2</b>	Características clínicas de los pacientes	27
<b>Tabla 3</b>	Distribución sindromática	29
<b>Tabla 4</b>	Características bioquímicas	30
<b>Tabla 5</b>	Características en los estudios de imagen (PET/CT – 18 FDG, RMN)	31
<b>Tabla 6</b>	Tratamiento y escalas pronósticas	32
<b>Tabla 7</b>	Evaluación de escala de MOCA y clasificación de Petersen	34
<b>Tabla 8</b>	Características funcionales	35
<b>Tabla 9</b>	Comparación de características clínicas y bioquímicas entre grupos clasificado por diferentes puntajes de MOCA y análisis post Hoc	36
<b>Tabla 10</b>	Comparación por grupos de anticuerpos	41

## RESUMEN

### “FACTORES ASOCIADOS CON LAS ALTERACIONES COGNITIVAS Y SUS PERFILES ESPECÍFICOS DE LARGO PLAZO EN PACIENTES CON ENCEFALITIS AUTOINMUNE EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN”

**Antecedentes:** La encefalitis autoinmune (EA) es una enfermedad cerebral inflamatoria grave que se asocia con autoanticuerpos neuronales patógenos dirigidos contra antígenos intra/extra neuronales. Los déficits cognitivos son el principal contribuyente a la morbilidad a largo plazo y persisten más allá de la recuperación neurológica funcional.

**Objetivo:** Identificar las características clínicas y cognitivas al inicio, evolución y seguimiento a largo plazo en pacientes que ingresaron por EA al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) en los últimos 5 años.

**Métodos:** Observacional, analítico, longitudinal, retrospectivo realizado en el INCMNSZ. Se incluyeron 40 pacientes y se analizaron variables clínicas, paraclínicas de ingreso y MOCA a 1 año.

**Resultados:** La mediana de edad 43.6 años, mujeres 55%, la clínica inicial fue cognitiva 27.5%, psiquiátrica 17.5%, ataxia 20%. Se detectó anticuerpos NMDAR 20%, anticuerpos intracelulares (Hu, Ri, Yo) 12.5% y otros anticuerpos 12.5%. La RMN de encéfalo evidenció hiperintensidad hipocampal bilateral 30%. En el PET-18FDG se encontró hipometabolismo parieto-occipital 55%, hipermetabolismo hipocampal 32.5%. En electroencefalograma predominó el ritmo delta hasta 37.5%. Con mediana de tiempo sospecha diagnóstica-tratamiento 20.5 días. Se clasificó de acuerdo a la evaluación de MOCA a 1 año; MOCA; normal (26 – 30), leve (23 – 25), moderado (11 – 22), severo (<10), únicamente se encontró diferencia mayor neutrofilia en pacientes con MOCA más bajo, el perfil amnésico multidominio fue el predominante encontrándose en 62.5%, solo 27.5% continuaron laborando 6 meses después. Rankin 1 correspondió al 32.5%.

**Conclusiones:** En México hay pocos estudios sobre EA, siendo esta una de la serie de casos más grande hasta el momento, se encontró que el perfil cognitivo predominante fue amnésico multidominio y el impacto fue observado en la reincorporación a su actividad laboral.



## ANTECEDENTES

Hace unos 20 años, se desconocía el grupo de enfermedades actualmente conocidas como 'encefalitis autoinmunes' o 'encefalitis mediadas por anticuerpos' y el campo de la 'Neurología Autoinmune' era inexistente. (1) La encefalitis autoinmune (EA) es una enfermedad cerebral inflamatoria grave asociada con autoanticuerpos neuronales patógenos que se dirigen a antígenos extracelulares o intracelulares, mientras que otro grupo de pacientes con EA no se pueden encontrar autoanticuerpos, a pesar de la fuerte evidencia de un trastorno inmunomediado. (2, 3) En muchas de estas enfermedades se han identificado varios desencadenantes inmunológicos, generalmente tumores o infecciones virales, y en algunas se ha demostrado una susceptibilidad genética relacionada con distintos antígenos leucocitarios humanos. Estos hallazgos, junto con la disponibilidad de pruebas diagnósticas y guías clínicas específicas, han cambiado notablemente el enfoque diagnóstico y terapéutico de los pacientes con encefalitis de etiología poco clara, que hasta hace poco comprendía el 45-50 % de todos los casos de encefalitis y ahora representa solo el 20-25 % de los casos. (3) En 2016, The Lancet Neurology publicó los criterios de diagnóstico para EA, enfatizando la importancia diagnóstica de los autoanticuerpos relacionados con EA. (4)

En un estudio realizado por Yixue Gu et al analizaron retrospectivamente las características epidemiológicas de 189 pacientes con EA y positividad de anticuerpos autoinmunes en LCR o suero, La tasa de positividad para anticuerpos fue del 41,36%.(5) En un estudio de Lai et al, el 35,78 % de los pacientes con EA fueron positivos para anticuerpos.(6) La tasa de buen pronóstico fue del 85,19% y la tasa de mortalidad del 2,65%. Un estudio de 571 pacientes con encefalitis anti-NMDAR realizado por Kayser et al informaron que el 83% de los pacientes se recuperaron total o parcialmente. (7) Sin embargo, en un estudio de Yeshokumar et al. la tasa de mortalidad fue del 12%; la tasa de buen pronóstico fue solo del 53% y la tasa de mal pronóstico fue del 34%.(8) Las mujeres fueron el 61,38% de los casos siendo teorizado que el estrógeno mejora la inmunidad humoral. (9) En un estudio

de Titulaer et al., 577 pacientes tenían encefalitis anti-NMDAR confirmada por anticuerpos, 95 % de los cuales tenían menos de 45 años y 37 % eran niños. Sin embargo, el efecto de la edad sobre las enfermedades autoinmunes no está claro, sugiriéndose que la conexión puede estar relacionada con cambios en los niveles hormonales después de la mediana edad.(10) En México en el Instituto Nacional de Pediatría 66 pacientes fueron incluidos los pacientes masculinos se vieron más afectados (relación M:F 1:0,6). En niños, el 35% de los pacientes mostró infección herpética antes de la EA. Entre los síntomas prodrómicos virales, la gastroenteritis infecciosa fue más frecuente en los adultos, la labilidad emocional, la catatonía y la cefalea predominó en los adultos. (11)

Los términos "encefalitis paraneoplásica" y "encefalitis autoinmune" también necesitan aclaración. Se ha vuelto habitual utilizar el término EA para todos los tipos de encefalitis asociados con anticuerpos contra proteínas de la superficie de las células neuronales, mientras que el concepto de "paraneoplásico" se aplica solo cuando los síndromes están asociados con anticuerpos contra proteínas neuronales intracelulares, sin embargo, no todos los anticuerpos contra antígenos intracelulares se asocian con el cáncer.(12) La primera sugerencia de que las enfermedades paraneoplásicas del sistema nervioso central podrían ser inmunomediadas provino de Dorothy Russell en 1961. En el libro *The Encephalitides*. (13) Cuatro años más tarde, Wilkinson y Zeromski identificaron, utilizando técnicas de inmunofluorescencia, anticuerpos neuronales en el suero de cuatro pacientes que tenían neuronopatía sensorial y cáncer de pulmón de células pequeñas. (14,) La mayoría de las EA pueden desarrollarse con o sin asociación tumoral y afectar a pacientes de cualquier edad; provocar psicosis, catatonía, movimientos anormales, convulsiones, deterioro de la memoria, deterioro cognitivo, disautonomía o disfunción de la médula espinal. (15, 16, 17, 18)

Las clasificaciones más utilizadas de la EA combinan información relacionada con tres características: mecanismos de la enfermedad (mecanismos de células T citotóxicas, mecanismos mediados por células B o anticuerpos, y otros

mecanismos), tipo de antígeno (intracelular frente a la superficie celular) y su identidad molecular) y presencia o ausencia de un tumor. (19)

Prefiriéndose la clasificación basada en la ubicación de los antígenos por las implicaciones clínicas y patogénicas prácticas: las encefalitis asociadas con anticuerpos contra antígenos intracelulares están mediadas predominantemente por mecanismos de células T citotóxicas, son más difíciles de tratar y, a menudo, tienen peores resultados que las que se asocian con anticuerpos contra antígenos de la superficie celular.(19, 20)

En los criterios del Consorcio Internacional de Encefalitis de 2013 (21), la presencia de fiebre, pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR) o hallazgos sugestivos de inflamación en la Imagen de Resonancia Magnética (IRM) tuvieron un papel más prominente en el diagnóstico de encefalitis probable o confirmada que en el Seminario Lancet de 2019. (22) En este último, los autores enumeraron una serie de características de apoyo además de la presencia obligatoria de un estado mental anormal, pero no requirieron la presencia de inflamación en el LCR o la IRM cerebral, reconociendo que un porcentaje de pacientes (~23%) con EA tienen hallazgos normales en LCR o IRM. (23)

El diagnóstico clínico de posible EA debe considerarse en pacientes con progresión rápida (<3 meses) de pérdida de memoria a corto plazo, disminución o alteración del nivel de conciencia, letargo, cambio de personalidad o manifestaciones psiquiátricas en asociación con al menos uno de los siguientes criterios: convulsiones de nueva aparición o síntomas focales del sistema nervioso central, pleocitosis del LCR o características de IRM que sugieren inflamación cerebral. (24) Varias características clínicas, como fiebre o una disminución desproporcionada del nivel de conciencia en comparación con otros síntomas y la evaluación de factores de riesgo (inmunosupresión) pueden conducir inicialmente a una etiología infecciosa. (25) Sin embargo, los criterios propuestos de posible EA tienen varias limitaciones. En primer lugar, la progresión de los síntomas en algunos pacientes

lleva más de tres meses y puede ser similar a la de varios tipos de demencia rápidamente progresiva. (26) Las EA están precedidas por síntomas prodrómicos específicos que se desarrollan varios días o semanas antes de una versión completa de la enfermedad y su identificación correcta puede contribuir a un diagnóstico temprano y una inmunoterapia rápida. (27) La muestra óptima para la prueba de anticuerpos neurales depende del tipo de anticuerpo. Para todos los anticuerpos paraneoplásicos el suero es apropiado; en busca de anticuerpos contra las proteínas de la superficie neuronal se deben analizar el suero y el LCR, Analizar ambas muestras es importante porque hay pacientes que pueden tener varios anticuerpos concurrentes con diferentes distribuciones en LCR y suero. (28) En un estudio retrospectivo de 118 pacientes con sospecha de EA, se llegó a un diagnóstico definitivo en 83% el 17% restantes se consideraron con posible o probable EA y se observó respuesta a la inmunoterapia en 79% (29)

Para todas las EA la clase de inmunoglobulina de los anticuerpos es IgG. (30, 31). Las principales subclases de IgG en la EA son IgG1 e IgG4. (32) Los pacientes adultos con EA son más propensos que los niños a sufrir encefalitis no NMDAR y tener tumores. (33) En un estudio realizado por Lee *et al* el 60% de los casos de EA fue seronegativa, a pesar de cursar con un cuadro clínico característico, LCR levemente anormal, la RMN puede mostrar imágenes ponderadas por difusión (DWI) inespecíficas o T2/inversión-recuperación atenuada por líquido (FLAIR), (34, 35) pero la eficacia de los regímenes de inmunoterapia, la asociación tumoral y el pronóstico dependen en gran medida de los subtipos de autoanticuerpos, cursando estos pacientes con peores pronósticos a comparación de pacientes con EA anti-NMDAR, (36, 37)

Las escalas pronósticas se encuentra la diseñada por Lee; RAPID Score, que incluye cinco variables: estado epiléptico refractario, edad de inicio  $\geq 60$  años, subtipo seronegativo, afectación infratentorial y retraso de la inmunoterapia  $\geq 1$  mes, con un punto de corte de 2, demostró una sensibilidad del 81,3 % y una especificidad del 66,3 % para predecir un mal resultado a los 2 años (mRS  $<3$ ). (37) Otro modelo

de predicción en EA: la puntuación de estado funcional de 1 año (NEOS) de encefalitis anti-NMDAR, también incluye el retraso de la inmunoterapia  $\geq 1$  mes, los autores encontraron que los predictores independientes de buen resultado fueron ingreso a la unidad de cuidados intensivos, retraso en el tratamiento  $>4$  semanas, falta de mejoría clínica dentro de las 4 semanas, trastorno del movimiento, hipoventilación central, recuento elevado de glóbulos blancos en LCR ( $>29$ ), Hiperproteíorraquia e IRM anormal. A estas 5 variables se les asignó 1 punto cada una para crear la puntuación NEOS, Con una probabilidad del 69% de mal estado funcional con  $> 4$  puntos. (39)

La caracterización neuropsicológica detallada suele ser un desafío en la fase aguda de la EA debido a la gravedad de los síntomas clínicos. En consecuencia, en la fase aguda, las descripciones clínicas tienden a ser cualitativas y las pruebas cognitivas más extensas posibles en las fases posaguda y crónica se elaboran con frecuencia desde una perspectiva de neurorehabilitación. (40)

En un estudio realizado por Bastiaansen y colaboradores se evaluaron 63 pacientes con encefalitis anti-LGI1, anti-NMDAR y anti-GABABR identificando que 98% de los pacientes cursaron con deterioro cognitivo y el 55.87% cambios de comportamiento, los pacientes anti-LGI1 o anti GABABR tenían un deterioro más prominente y con mayor frecuencia de las funciones ejecutivas y visuoespaciales 70 vs 55%, mientras que los pacientes con EA anti-NMDAR tenían deterioro en el lenguaje y cambios de comportamiento más prominentes. (41) Por lo que es evidente que los “buenos resultados”, cuantificados por medidas que enfatizan la función motora, pueden pasar por alto resultados importantes para los pacientes en recuperación, en particular los relacionados con la capacidad cognitiva.(42) Los estudios que aplican evaluaciones cognitivas integrales informan una disfunción multidominio en la fase aguda de la encefalitis por NMDAR, con déficits persistentes en la memoria, la función ejecutiva y la atención en el seguimiento a largo plazo. (43) En un estudio realizado por Julien Hebert et al utilizaron el MoCA para estimar el deterioro cognitivo en pacientes que se recuperan de EA y el 52 % tenía deterioro cognitivo persistente

en su último seguimiento de 20 meses, siendo las habilidades visoespaciales y ejecutivas, el lenguaje, la atención y la memoria las predominantemente afectadas, y los pacientes con estado epiléptico en el momento de la presentación, retraso de tratamiento inmunosupresor mas de 60 días, tuvieron puntuaciones MoCA totales más bajas. (44, 45) Este hallazgo se suma a un creciente cuerpo de literatura que enfatiza la importancia de la consideración temprana de AE y el inicio del tratamiento empírico. (46) Se informó una tasa del 29 % de deterioro cognitivo moderado a grave a los 24 meses en 76 pacientes con encefalitis LGI1 y 28 % tenían algún tipo de deterioro cognitivo utilizando la clasificación clínica de demencia ( $CDR \geq 0,5$ ). (47) Dado que en la fisiopatología de EA por anti- NMDAR, este receptor se expresa de manera abundante en la corteza frontal e hipocampal, lo que explica las afecciones de la memoria y disfunción ejecutiva, además una revisión en América Latina reporto problemas en concentración, apraxia, afasia, amnesia anterograda y retrógrada. (48, 49) Los déficits cognitivos son el principal contribuyente a la morbilidad a largo plazo en EA y persisten más allá de la recuperación neurológica funcional. No obstante, la mejora cognitiva es posible durante varios años después de la fase aguda (50)

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El deterioro cognitivo es una problemática frecuente en pacientes con encefalitis autoinmune. Hace 20 años, se desconocía el espectro clínico de esta enfermedad y el campo de la Neurología Autoinmune era inexistente, pero en la actualidad, hay fuerte evidencia de que se trata de un trastorno inmunomediado, que se caracteriza por resonancia magnética cerebral compatible y perfil inflamatorio del líquido cefalorraquídeo.

La EA puede manifestarse de diversas formas clínicas, como psicosis, catatonia, movimientos anormales, convulsiones y deterioro cognitivo. Se ha reportado que aproximadamente el 52% de los pacientes con EA presentan deterioro cognitivo persistente en su último seguimiento de 20 meses, siendo las habilidades visoespaciales-ejecutivas, el lenguaje, la atención y la memoria diferida las predominantemente afectadas.

En un estudio realizado por Julien Hebert et al., se utilizó el Montreal Cognitive Assessment (MoCA) para estimar el deterioro cognitivo en pacientes que se recuperan de EA. Los pacientes con estado epiléptico en el momento de la presentación tuvieron MoCA totales más bajas en su último seguimiento en comparación con pacientes sin estado epiléptico, además, el retraso en el tratamiento inicial de más de 60 días fue un factor de riesgo medido potencialmente modificable asociado con el deterioro cognitivo a largo plazo.

Los factores pronósticos encontrados en el análisis de las series de EA, tras seguimiento hasta por 20 meses, son muy heterogéneos y pueden ser secundarios a una particularidad inherente de cada población. Por lo tanto, es importante conocer la epidemiología clínica de la presentación de EA en nuestra población, la evolución de los perfiles cognitivos a largo plazo y los factores pronósticos.

La identificación temprana de la EA y el inicio del tratamiento empírico pueden mejorar significativamente el pronóstico de los pacientes con EA. Por esta razón, es fundamental que los médicos tratantes cuenten con herramientas clínicas útiles para tomar decisiones terapéuticas oportunas, con fines de buen desenlace clínico del paciente.

En resumen, el deterioro cognitivo en pacientes con EA es una problemática frecuente y potencialmente grave que puede afectar a múltiples áreas cognitivas. El conocimiento de la epidemiología clínica, la evolución de los perfiles cognitivos a largo plazo y los factores pronósticos pueden ser útiles para la identificación temprana y el manejo adecuado de los pacientes con EA, lo que puede mejorar significativamente su pronóstico y calidad de vida.



## JUSTIFICACIÓN

La frecuencia de la encefalitis autoinmune ha incrementado en los últimos años, gracias a las nuevas herramientas diagnósticas y a pesar de que existen estudios en los cuales se encuentran alteraciones significativas en los perfiles cognitivos a largo plazo en los pacientes, no se conocen completamente el peso que tienen las características clínicas iniciales, la presencia o no de anticuerpos y el tiempo de inicio del tratamiento en relación al pronóstico cognitivo a largo plazo en la población mexicana.

El reconocer los factores pronósticos en pacientes con encefalitis autoinmune, a través de la identificación de la presentación clínica, paraclínica y los perfiles cognitivos a largo plazo; puede permitir definir una adecuada toma de decisiones sobre el tratamiento, con el objetivo de mejorar el pronóstico cognitivo y funcional de los pacientes con esta entidad clínica.

## **HIPÓTESIS**

La presentación clínica de la encefalitis autoinmune, características del electroencefalograma, líquido cefalorraquídeo, anomalías de la resonancia magnética se asocian con las alteraciones cognitivas y sus perfiles específicos de largo plazo en pacientes con encefalitis autoinmune en el instituto nacional de ciencias médicas y nutrición salvador zubirán.

## OBJETIVOS

### General

Identificar los factores asociados con las alteraciones cognitivas y sus perfiles específicos de largo plazo en pacientes con encefalitis autoinmune en el instituto nacional de ciencias médicas y nutrición salvador zubirán (INCMNSZ) en los últimos 5 años.

### Específicos

- Identificar a los pacientes con el diagnóstico de encefalitis autoinmune en los últimos 5 años.
- Describir los perfiles clínicos y cognitivos de los pacientes con diagnóstico de EA al ingreso y durante su evolución.
- Describir los hallazgos de la resonancia magnética de encéfalo en los pacientes con EA.
- Describir los patrones de laboratorio (reactantes de fase aguda y líquido cefalorraquídeo) de los pacientes con EA.
- Describir los patrones electroencefalográficos y la correlación con los patrones clínicos en pacientes con diagnóstico de EA.
- Comparar los perfiles cognitivos entre pacientes con EA seropositivos, seronegativos o indeterminados.

## ASPECTOS METODOLÓGICOS

### **Características metodológicas del estudio:**

Área de la investigación:

Clínica

### **Diseño de estudio:**

Observacional, analítico, longitudinal, descriptivo y ambispectivo.

### **Criterios de selección**

#### ***Inclusión:***

Pacientes >18 años que cumplan los criterios de encefalitis autoinmune propuestos por Venkatesan (Lancet 2019)

Inicio rápido (<3 meses) de alguno de estos síntomas

- Aparición aguda o subaguda de alteración del nivel de conciencia, letargo.
- Cambios de personalidad
- Deficit de memoria a corto plazo
- Síntomas psiquiátricos.
- Nuevos datos de focalización.
- Crisis epilépticas de reciente inicio.

Al menos uno de los siguientes resultados de estudio.

- Pleocitosis en LCR (> 5 cel)
- Características de EA en la resonancia magnética cerebral
- Electroencefalograma compatible con encefalitis
- Fiebre dentro de las 72 horas antes o después de la presentación

#### ***Exclusión:***

Pacientes con cuadro clínico de encefalitis autoinmune con anticuerpos seropositivos o negativos, a los cuales se consigne otra etiología diagnóstica paralela o alterna.

**Criterios de eliminacion:**

Pacientes con datos de expediente clinico sin evaluación de MOCA.

**Muestra:**

La muestra se declara por conveniencia, de todos los pacientes que se hayan hospitalizado en con el diagnóstico de encefalitis autoinmune de enero 2017 a diciembre 2022.

**Análisis estadístico**

Se realizó un análisis estadístico por medio del paquete SPSS 26.0. Se consideró como resultado significativo un valor de  $P \leq 0.05$ .

Se empleó la prueba de Shapiro Wilk para determinar la distribución normal de las variables, la continuas se presentaron como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil según tuviesen o no una distribución normal, y se compararon con la t de student o la prueba no paramétrica de Mann-Whitney según fuera el caso. El análisis de correlación se realizo con la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis. En todos los casos un valor de  $p < 0.05$  se considero significativo.

**Operacionalización de variables**

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	UNIDAD DE MEDIDA	INSTRUMENTO DE MEDICIÓN
Edad	Cuantitativa	Años cumplidos al momento del estudio	Años	Cuestionario
Sexo	cualitativa nominal	Condición orgánica que distingue hombres de las mujeres	Hombre Mujer	Cuestionario

Escolaridad	Cualitativa nominal	Conjunto de cursos que un estudiante sigue en un establecimiento docente.	Primaria Secundaria Bachillerato Licenciatura Doctorado	Cuestionario
Ocupación	Cualitativa nominal	Actividad o trabajo	Empleado Desempleado	Cuestionario
Antecedente psiquiátrico	Cualitativa nominal	Antecedente de enfermedades psiquiátricas > 1 año de evolución	Si No	Cuestionario
Antecedente autoinmunidad	Cualitativa nominal	Antecedente de enfermedad autoinmune > 1 año de evolución	Si No	Cuestionario
Prodromo febril	Cualitativa nominal	Fiebre dentro de las 72 horas antes o después de la presentación	Si No	Cuestionario
Clínica debutante	Cualitativa nominal	Sintomas de inicio de padecimientos de EA	Psiquiátrico Cognitivo Encefalopático Ataxia Movimientos anormales Otro	Cuestionario
Evolución cognitiva	Cualitativa nominal	Alteraciones cognitivas durante la evolución	Memoria Visuoespacial Ejecutivo Abstracción Lenguaje	Cuestionario
Clasificación de Petersen	Cualitativa nominal	Clasificación por deterioro cognitivo leve, caracterizado en grupo amnésico y no amnésico	-Amnésico multidominio -No amnésico multidominio -No amnésico dominio único	Cuestionario

Epilepsia	Cualitativa nominal	convulsión es una alteración repentina e incontrolada de la actividad eléctrica en el cerebro	Focal Generalizada	Cuestionario
Psiquiátricos en la evolución	Cualitativa nominal	Síntomas Psiquiátrico durante la evolución	Agresividad Deshinibició Alucinaciones -Visuales -Auditivas -Ambas Catatonía	Cuestionario
Movimientos anormales	Cualitativa nominal	Los <i>movimientos anormales</i> se clasifican como temblor, corea, atetosis o distonía, balismo, mioclono o tics.	Discinesias orolinguales Coreoatetosis Ambas	Cuestionario
Movimientos oculares	Cualitativa nominal	Alteración de movimientos oculares	Si No	Cuestionario
Disautonomía	Cualitativa nominal	Síntomas autonómicos	Si No	Cuestionario
Trastornos del sueño	Cualitativa nominal	problema del sistema nervioso que causa somnolencia extrema y ataques de sueño durante el día	Si No	Cuestionario
Ataxia	Cualitativa nominal	ontrol muscular deficiente que provoca movimientos torpes voluntarios	Si No	Cuestionario
Liberación piramidal	Cualitativa nominal	signos piramidales (hip erreflexia, espasticidad, signo de Babinski)	Si No	Cuestionario
Ventilación mecánica	Cualitativa nominal	Requerimiento de VM	Si No	Cuestionario
Sonda Nasogástrica	Cualitativa nominal	Requerimiento de SNG	Si No	Cuestionario

UTI	Cualitativa nominal	Ingreso a UTI	Si No	Cuestionario
Neoplasia	Cualitativa nominal	Presencia de neoplasia durante el abordaje diagnóstico	Si No	Cuestionario
Síndromes clínicos	Cualitativa nominal	Conjunto de signos y síntomas	Deterioro cognitivo Psicótico agudo Epiléptico Encefalopático Diencefálico Cerebeloso Catatónico	Cuestionario
Leucocitos LCR	Cuantitativa continua	Leucocitos en LCR	$10^3/\text{mm}^3$	Equipo de laboratorio
Proteínas LCR	Cuantitativa continua	Proteínas en LCR	Mg/dL	Equipo de laboratorio
Anticuerpos anti-neuronales,	Cualitativa nominal	Presencia de anticuerpos antineuronales	Séricos LCR	Equipo de laboratorio
Anticuerpos,	Cualitativa nominal	Presencia de anticuerpos específicos	Anti-NMDAr Intracelulares Superficie no anti-NMDAr ANPRA	Equipo de laboratorio
Leucocitos	Cuantitativa continua	Leucocitos en sangre	$10^3/\text{mm}^3$	Equipo de laboratorio
Neutrófilos	Cuantitativa continua	Neutrófilos en sangre	$10^3/\text{mm}^3$	Equipo de laboratorio
Linfocitos	Cuantitativa continua	Linfocitos en sangre	$10^3/\text{mm}^3$	Equipo de laboratorio
Índice Neu/Linf	Cuantitativa continua	cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos	INL	calculadora



Resonancia magnética	Cualitativa nominal	Hiperintensidad RMN de encéfalo	Hipocampal unilateral Hipocampal bilateral Cerebelo Cortical Diencefalo Tallo cerebral	Equipo de resonancia magnética
PET/CT – 18 FDG	Cualitativa nominal	Alteraciones del metabolismo cerebral	-Parieto-occipital: Hipermetabólico ó Hipometabólico -Hipocampal: Hipermetabólico ó Hipometabólico -Putamen-Caudado: Hipermetabólico ó Hipometabólico -Cerebelo: Hipermetabólico ó Hipometabólico	Medicina nuclear
EEG	Cualitativa nominal	estudio que mide la actividad eléctrica en el cerebro	Theta Delta Epiléptico	Equipo de electroencefalografía
Tratamiento	Cualitativa nominal	Tratamiento ofrecido	Metilprednisolona Plasmaferesis Inmunoglobulina IV Rituximab Ciclofosfamida	Cuestionario
Escalas pronósticas	Cuantitativa continua	Escalas pronósticas	NEOS score CASES score RAPID score	Calculadora
MOCA	Cuantitativa continua	Montreal Cognitive Assessment	Puntaje	Cuestionario
MRS	Cuantitativa continua	escala de Rankin modificada	Puntaje	Cuestionario
Clasificación por MOCA	Cualitativa nominal	Para fines de estudios se clasifico a los pacientes de acuerdo a puntajes de MOCA	Normal (27 – 30) Leve (23 – 26) Moderado (11 – 22) Severo (<10)	Calculadora

## RESULTADOS

### Características generales de la población

En el presente estudio se incluyeron un total de 40 individuos adultos. La edad media  $43.6 \pm 2.6$  años (edad mínima 19 años y máxima 78 años), de los cuales 22 (55%) fueron mujeres y 18 (45%) hombres, la escolaridad de los pacientes fue predominantemente licenciatura en el 37.5%, seguido de bachillerato y secundaria representando el 20% cada uno, únicamente el 62.5% de los pacientes laboraban previo al diagnóstico de EA. El antecedente de enfermedad psiquiátrica existió en 15% y autoinmunidad en el 32.5% y solo 15% de los paciente presento un prodromo febril, la mediana de tiempo de inicio previo a su hospitalización fue de 30 días. (Tabla 1)

<b>Tabla 1. Características generales de la población</b>	
<b>Característica</b>	<b>Total (n=40)</b>
<b>Edad; años</b>	43.6 ± 2.6
<b>Sexo, n (%)</b>	
<b>Femeninos</b>	22 (55)
<b>Masculinos</b>	18 (45)
<b>Escolaridad, n (%)</b>	
<b>Primaria</b>	6 (15)
<b>Secundaria</b>	8 (20)
<b>Bachillerato</b>	8 (20)
<b>Licenciatura</b>	15 (37.5)
<b>Doctorado</b>	3 (7.5)
<b>Ocupación, n (%)</b>	
<b>Desempleado</b>	15 (37.5)
<b>Empleado</b>	25 (62.4)
<b>Antecedente psiquiátrico, n (%)</b>	6 (15)
<b>Antecedente de autoinmunidad, n (%)</b>	13 (32.5)

<b>Prodromo febril, n (%)</b>	6 (15)
<b>Tiempo de inicio, días (IQR)</b>	30 (7.7 – 112)
De acuerdo a prueba de Shapiro-Wilk los datos se representaron en medias o medianas según correspondiera.	
IQR: rango intercuartil	

### **Características clínicas al ingreso y durante la evolución**

Al analizar la clínica de inicio previo al ingreso de los pacientes, los síntomas predominantes fueron cognitivas y psiquiátricas con el 27.5% y 17.5% respectivamente, pero el 70% de los pacientes presentaron afección cognitiva durante la evolución; siendo los dominios de lenguaje (62.5%) y abstracción (47.5) los más afectados. Se clasificó a los pacientes de acuerdo a los dominios cognitivos de Petersen encontrando un patrón amnésico multidominio en el 45% de los casos.

El 60% de los pacientes cursaron con síntomas psiquiátricos durante la evolución hospitalaria, los cuales consistieron en agresividad, alucinaciones con un 45%, 42.5% respectivamente y hasta el 25% de los pacientes presentó catatonia durante la hospitalización.

Los trastornos del movimiento estuvieron presentes en el 52.5% de los casos siendo predominante los movimientos de tipo coreoatetósicos en el 27.5% de todos los casos. Entre otros síntomas se encontraron, alteración de los movimientos oculares: 15%, disautonomía: 15%, trastornos del sueño: 37.5%, ataxia: 32.5%, piramidales: 12.5% y epilepsia: 32.5%, siendo las crisis de tipo focal el 25% del total de los casos.

Durante la evolución de los pacientes, 7 pacientes (17.5%) requirieron ventilación mecánica y 25 pacientes (62.5%) apoyo de alimentación con sonda nasogástrica. El 22.5% de los pacientes requirió ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva. Se identificó una neoplasia asociada durante el abordaje en el 27.5% de los casos, entre las que se encontraban: cáncer de mama, tumor de células de Sertoli, tumor

neuroendocrino, cáncer gástrico, cáncer papilar de tiroides, cáncer pulmonar, cáncer de próstata y linfoma. Al seguimiento fallecieron 17.5% del total de pacientes (tabla 2)

<b>Tabla 2. Características clínicas de los pacientes</b>	
<b>Característica</b>	<b>Total (n=40)</b>
<b>Clínica debutante, n (%)</b>	
<b>Psiquiátrico</b>	7 (17.5)
<b>Cognitivo</b>	11 (27.5)
<b>Alteración del estado de consciencia</b>	4 (10)
<b>Ataxia</b>	8 (20)
<b>Movimientos anormales</b>	6 (15)
<b>Otro</b>	4 (10)
<b>Alteraciones cognitivas durante la evolución, n (%)</b>	28 (70)
<b>Memoria</b>	18 (45)
<b>Visuoespacial</b>	18 (45)
<b>Ejecutivo</b>	24 (60)
<b>Abstracción</b>	19 (47.5)
<b>Lenguaje</b>	25 (62.5)
<b>Clasificación de Petersen, n (%)</b>	
<b>Amnésico multidominio</b>	18 (45)
<b>No amnésico multidominio</b>	10 (25)
<b>No amnésico dominio único</b>	7 (17.5)
<b>Síntomas Psiquiátricos durante la evolución, n (%)</b>	24 (60)
<b>Agresividad</b>	18 (45)
<b>Deshinibición</b>	8 (20)
<b>Alucinaciones</b>	17 (42.5)
○ <b>Visuales</b>	5 (12.5)
○ <b>Auditivas</b>	1 (2.5)
○ <b>Ambas</b>	11 (27.5)
<b>Catatonía</b>	10 (25)

<b>Movimientos anormales, n (%)</b>	21 (52.5)
<b>Discinesias orolinguales</b>	3 (7.5)
<b>Coreoatetosis</b>	11 (27.5)
<b>Ambas</b>	7 (17.5)
<b>Alteración de movimientos oculares, n (%)</b>	6 (15)
<b>Disautonomía, n (%)</b>	6 (15)
<b>Trastornos del sueño, n (%)</b>	15 (37.5)
<b>Ataxia, n (%)</b>	13 (32.5)
<b>Liberación piramidal, n (%)</b>	5 (12.5)
<b>Epilepsia, n (%)</b>	13 (32.5)
<b>Focal</b>	10 (25)
<b>Generalizada</b>	3 (7.5)
<b>Requerimiento de VM, n (%)</b>	7 (17.5)
<b>Requerimiento de SNG, n (%)</b>	25 (62.5)
<b>Ingreso a UTI, n (%)</b>	9 (22.5)
<b>Defunción, n (%)</b>	7 (17.5)
<b>Neoplasia identificada, n (%)</b>	11 (27.5)
<b>Cancer de ovario</b>	1
<b>Cancer de mama</b>	2
<b>Linfoma T</b>	1
<b>Adenocarcinoma de próstata</b>	1
<b>Cancer papilar de tiroides</b>	1
<b>Carcinoma pulmonar</b>	2
<b>Carcinoma pulmonar</b>	1
<b>Tumor neuroendócrino</b>	1
<b>Seminoma testicular</b>	1
VM: ventilación mecánica, SNG: sonda nasogástrica, UTI: unidad de terapia intensiva	

## Distribución sindromática al ingreso y durante la evolución

La clasificación sindromática otorgada al ingreso consistió predominantemente en; síndrome de deterioro cognitivo rápidamente progresivo: 35%, síndrome cerebeloso: 22.5%. Pero a los 7 días de evolución la distribución sindromática se modificó en 67.5% de los pacientes, incrementando el porcentaje de pacientes con síndrome catatónico (incremento de 9 casos con respecto al ingreso), correspondiendo al 22.5% de los casos. (Tabla 3)

<b>Tabla 3. Distribución sindromática</b>	
<b>Característica</b>	<b>Total (n=40)</b>
<b>Síndromes clínicos al ingreso, n (%)</b>	
<b>Deterioro cognitivo</b>	14 (35)
<b>Psicótico agudo</b>	7 (7.5)
<b>Epiléptico</b>	1 (2.5)
<b>Encefalopático</b>	4 (10)
<b>Diencefálico</b>	2 (5)
<b>Cerebeloso</b>	9 (22.5)
<b>Catatónico</b>	1 (2.5)
<b>Síndromes clínicos 7 días después, n (%)</b>	27 (67.5)
<b>Psicótico</b>	7 (17.5)
<b>Epileptico</b>	8 (20)
<b>Encefalopático</b>	2 (5)
<b>Diencefálico</b>	1 (2.5)
<b>Catatónico</b>	9 (22.5)

## Características bioquímicas

Con respecto a los hallazgos del líquido cefalorraquídeo, la mediana de celularidad fue de 1.5 cel/ml (se evidenció pleocitosis en el 35% de los pacientes; mediana de 8 cel/ml), la media de proteínas  $58.3 \pm 8.6$  mg/dl (se evidenció hiperproteinoorraquia

en 52.5% de los pacientes, mediana de proteínas 67.5 mg/dl), detectándose anticuerpos anti-neuronales en el 40% en LCR y 42.5% a nivel sérico. En cuanto anticuerpos específicos, 20% correspondieron a anticuerpos contra el receptor de NMDA, 12.5% anticuerpos intracelulares (Hu, Ri, Yo) y 12.5% otros anticuerpos no NMDAr (anti titina, recoverina, anfifisina, SOX1, GAD65), 55% de los pacientes se clasificaron como ANPRA. A nivel séricos la media de leucocitos fue de  $8.8 \pm 0.93$  cel/ml, neutrófilos  $6.6 \pm 0.8$  cel/ml y linfocitos  $1.1 \pm 0.1$  cel/ml, con un índice neutrófilos/linfocitos de 4.3 (Tabla 4)

<b>Tabla 4. Características bioquímicas</b>	
<b>Característica</b>	<b>Total (n=40)</b>
<b>Leucocitos LCR: cel/ml (IQR)</b>	1.5 (0 – 5)
<b>Proteínas LCR: mg/dl</b>	58.3 ± 8.6
<b>Proteína C reactiva mg/dl</b>	4.34
<b>Leucocitos séricos cel/ml</b>	8.8 ± 0.93
<b>Neutrófilos</b>	6.6 ± 0.8
<b>Linfocitos</b>	1.1 ± 0.1
<b>Índice Neu/Linf</b>	4.3 (2.3 – 11.9)
<b>Anticuerpos anti-neuronales, n (%):</b>	
<b>Séricos</b>	17 (42.5)
<b>LCR</b>	16 (40)
<b>Anticuerpos, % (n)</b>	40 (100)
<b>Anti-NMDAr</b>	8 (20)
<b>No NMDA</b>	10 (25)
<b>ANPRA</b>	22 (55)
LCR: Líquido cefalorraquídeo, Neu: Neutrófilos, Linf: Linfocitos, NMDAr: receptor de N-metil-D-aspartato, ANPRA: Encefalitis autoinmune autoanticuerpos negativos pero probables, IQR: rango intercuartil. De acuerdo a prueba de Shapiro-Wilk los datos se representaron en medias o medianas según correspondiera.	

## Características en los estudios de imagen

Se realizó estudio de RMN de encéfalo a todos los pacientes, siendo normal en el 17.5% de los pacientes, en el resto se evidenciaron hiperintensidades de predominio en la región hipocampal bilateral en el 30%, en las regiones hipocampal unilateral, cerebelo y cortical se encontraron hiperintensidades en el 12.5% de los casos respectivamente.

Se realizó PET-18FDG al 77.5% de los pacientes, encontrando como características primordiales el hipometabolismo de la región parieto-occipital en 55%, hipermetabolismo de la región hipocampal en 32.5%, e hipermetabolismo de los núcleos putamen y caudado en 30% de los pacientes. Únicamente se realizó EEG en el 67.5% de los pacientes, destacando que el ritmo de base predominante fue el Delta en 37.5% de los casos y evidenciando actividad interictal en el 12.5% (Tabla 5)

**Tabla 5. Características en los estudios de imagen (PET/CT – 18 FDG, RMN) y EEG**

<i>Estudio</i>	
<b><i>Hiperintensidad RMN de encéfalo, n (%)</i></b>	33 (82.5)
- <b><i>Hipocampal unilateral</i></b>	5 (12.5)
- <b><i>Hipocampal bilateral</i></b>	12 (30)
- <b><i>Cerebelo</i></b>	5 (12.5)
- <b><i>Cortical</i></b>	5 (12.5)
- <b><i>Diencefalo</i></b>	3 (7.5)
- <b><i>Tallo cerebral</i></b>	3 (7.5)
<b>PET/CT – 18 FDG, % (n)</b>	31 (77.5)
- <b>Parieto-occipital</b>	
○ <b>Hipermetabólico</b>	1 (2.5)
○ <b>Hipometabólico</b>	22 (55)
- <b>Hipocampal</b>	



○ <b>Hipermetabólico</b>	13 (32.5)
○ <b>Hipometabólico</b>	5 (12.5)
- <b>Putamen-Caudado</b>	
○ <b>Hipermetabólico</b>	12 (30)
○ <b>Hipometabólico</b>	2 (5)
- <b>Cerebelo</b>	
○ <b>Hipermetabólico</b>	3 (7.5)
○ <b>Hipometabólico</b>	4 (10)
<b>Electroencefalograma, % (n)</b>	27 (67.5)
- <b>Theta</b>	7 (17.5)
- <b>Delta</b>	15 (37.5)
- <b>Epiléptico</b>	5 (12.5)
PET-18FDG: Tomografía por emisión de positrones con 18 fluorodesoxiglucosa, EEG: electroencefalograma	

### Tratamiento y escalas pronósticas

La mediana de tiempo desde la sospecha diagnóstica al inicio de tratamiento fue de 20.5 días, ofreciéndose, pulsos de metilprednisolona en el 90% de los casos (mediana de 5g en total), plasmaferesis en 32.5% (mediana de 5 sesiones), inmunoglobulina en 17.5%, Rituximab al 30% y Ciclofosfamida en 10% de los casos.

De acuerdo al tiempo de retraso en el tratamiento, se calcularon a todos los pacientes las mismas escalas pronósticas, las cuales consistieron en NEOS score; mediana de 2 puntos, CASE score; mediana de 8 puntos, y RAPID score; mediana de 1 punto. (Tabla 6)

**Tabla 6. Tratamiento y escalas pronósticas**

<b>Características</b>	<b>Total (40)</b>
<b>Tiempo Dx – Tx; días (IQR)</b>	20.5 (10 - 54.5)
<b>Tratamiento ofrecido, n (%)</b>	
<b>Metilprednisolona</b>	36 (90)
<b>Plasmaferesis</b>	13 (32.5)
<b>Inmunoglobulina IV</b>	7 (17.5)
<b>Rituximab</b>	12 (30)
<b>Ciclofosfamida</b>	4 (10)
<b>Escalas pronósticas, puntos, (IQR)</b>	
<b>NEOS score</b>	2 (1 – 3)
<b>CASE score</b>	8 (6 -11)
<b>RAPID score</b>	1 (1 – 2)

IV: intravenosa, Dx: Diagnóstico, Tx: Tratamiento, IQR: rango intercuartil.

### **Evaluación cognitiva a los 12 meses del egreso**

Se realizó el tamizaje cognitivo a un año a los pacientes supervivientes (82.5%) encontrando una mediana de 25 puntos totales en la escala de MOCA, hasta el 37.5% de los casos cursaron con un puntaje >26 en la escala de MOCA correspondiente a una prueba dentro de características “normales” para población mexicana, la afección cognitiva predominante fue en la memoria diferida, el perfil cognitivo predominante de acuerdo a la clasificación de Petersen fue el Amnésico multidominio en el 62.5% de los casos. (tabla 7)

**Tabla 7. Evaluación de escala de MOCA y clasificación de Petersen al año**

<b>Total, n (%)</b>	33 (82.5)
<b>Evaluación de MOCA, mediana</b>	25 puntos
<b>MOCA &gt;26 puntos (%)</b>	15 (37.5)
- <b>Visuoespacial/ejecutivo</b>	4 puntos
- <b>Identificación</b>	3 puntos
- <b>Atención-Cálculo</b>	5 puntos
- <b>Lenguaje</b>	3 puntos
- <b>Abstracción</b>	2 puntos
- <b>Memoria diferida</b>	3 puntos
- <b>Orientación</b>	6 puntos
<b>Clasificación de Petersen, n (%)</b>	33 (82.5)
<b>Normal</b>	3 (7.5)
<b>Amnésico multidominio</b>	25 (62.5)
<b>Amnésico dominio único</b>	4 (10)
<b>No amnésico dominio único</b>	1 (2.5)
MOCA: Montreal Cognitive Assessment	

### **Características funcionales de los pacientes**

De los 25 pacientes que contaban con empleo previo al diagnóstico, únicamente 11 pacientes (27.5%) regresaron a trabajar posterior al diagnóstico de EA, 20% se reintegraron al trabajo que tenían previamente y 7.5% tuvieron que buscar un trabajo con menor demanda laboral. Se realizó un análisis de McNemar encontrando un incremento de la tasa de desempleo posterior al diagnóstico de 34.4%.

Con respecto a la escala de MRS previo al diagnóstico, el puntaje en 0 correspondió al 72.5%, seguido del grupo 1 con el 20%, posterior al egreso al año de seguimiento únicamente el 10% de los pacientes regresaron a un MRS 0, 32.5% correspondió a MRS 1 y 22.5% a MRS 2. 7 pacientes (17.5%) fallecieron al seguimiento (Tabla 8)

<b>Tabla 8. Características funcionales</b>	
<b>Total, n (%)</b>	33 (82.5)
<b>Ocupación, n (%)</b>	
<b>Empleado</b>	11 (27.5)
○ Empleo previo	8 (20)
○ Otro empleo	3 (7.5)
- <b>Desempleado</b>	21 (65.6)
<b>Empleado a desempleado:</b>	11 (34.4)
<b>Escala MRS, n (%)</b>	
<b>Pre-Diagnóstico</b>	
0	9 (72.5)
1	8 (20)
2	1 (2.5)
3	2 (5)
<b>Post-Diagnóstico</b>	
0	4 (10)
1	13 (32.5)
2	9 (22.5)
3	2 (5)
4	4 (10)
5	1 (2.5)
6	7 (17.5)
MRS: escala de Rankin modificada	

### **Comparación de características clínicas y bioquímicas entre grupos divididos por MOCA**

Para fines del estudio se clasifico a los supervivientes (82.5% de los pacientes ) en 4 grupos de acuerdo al puntaje de MOCA; normal (26 – 30), leve (23 – 25), moderado (11 – 22), severo (<10), únicamente 5% cursaron con un MOCA compatible con demencia. En el analisis múltivariable únicamente existieron

diferencias en los grupos leve vs severo ya que estos últimos presentaron un conteo de neutrófilos mas elevado ( $p= 0.02$ ), así como en EEG ( $p= 0.047$ ). Llama la atención que no se encontró correlación entre escolaridad previa y evaluación de MOCA (Tabla 9)

**Tabla 9. Comparación de características clínicas y bioquímicas entre grupos clasificado por diferentes puntajes de MOCA y analisis post Hoc**

	Clasificación por puntajes de MOCA				
	<b>26–30</b>	<b>23–25</b>	<b>11–22</b>	<b>&lt; 10</b>	<b>p</b>
<b>Sobrevivientes, n (%)</b>	15 (37.5)	10 (25)	6 (15)	2 (5)	
<b>Edad</b>	36 (27-56)	36 (30.7 – 41.7)	67 (38.7 – 72.5)	19 - 40	0.13
<b>Genero, n (%)</b>					
- Hombre	6 (40)	5 (50)	4 (66.7)	-	0.43
- Mujer	9 (60)	5 (50)	2 (33.3)	2 (100)	
<b>Escolaridad, n (%)</b>					
- Primaria	-	1 (10)	2 (33.1)	1 (50)	0.27
- Secundaria	3 (20)	1 (10)	1 (16.7)	-	
- Bachillerato	4 (26.7)	3 (30)	-	1 (50)	
- Licenciatura	6 (40)	5 (50)	2 (33.1)	-	
- Doctorado	2 (13.3)	-	1 (16.7)	-	
<b>Dx Psiquiátrico n (%)</b>	1 (6.7)	2 (20)	2 (33.3)	-	0.52
<b>Tiempo de inicio-Dx (IQR)</b>	16 (3 – 60)	60 (11 - 97)	90 (27 – 365)	5 – 92	0.27
<b>Autoinmunidad n (%)</b>	6 (40)	3 (30)	2 (33.3)	1 (50)	0.92
<b>Prodromo febril n (%)</b>	2 (13.3)	2 (20)	-	-	0.44
<b>Clínica debutante, n (%)</b>					
- Psiquiátrico	2 (13.3)	2 (20)	-	1 (50)	0.19
- Cognitivo	6 (40)	3 (30)	1 (16.7)	1 (50)	
- Encefalopático	2 (13.3)	-	-	-	
- Ataxia	4 (26.7)	1 (10)	2 (33.3)	-	
- Mov. anormales	1 (6.7)	2 (20)	2 (33.3)	-	
<b>Cognitivo, n (%)</b>	13 (86.7)	7 (70)	3 (50)	2 (100)	0.20
<b>Epilepsia, n (%)</b>	3 (20)	4 (40)	1 (16.7)	1 (50)	0.56
<b>Psiquiátrico, n (%)</b>	10 (66.7)	6 (60)	2 (33.3)	1 (50)	0.58

<b>Catatonía, n (%)</b>	4 (26.7)	4 (40)	1 (16.7)	2 (100)	0.26
<b>T. movimiento, n (%)</b>	6 (40)	5 (50)	4 (66.7)	1 (50)	0.45
<b>M. oculares, n (%)</b>	2 (13.3)	3 (30)	1 (16.7)	-	0.46
<b>Disautonómico, n (%)</b>	3 (20)	1 (10)	1 (16.7)	-	0.61
<b>T. Sueño, n (%)</b>	5 (33.3)	3 (30)	3 (50)	1 (50)	0.84
<b>Ataxia, n (%)</b>	4 (26.7)	2 (20)	66.7 (4)	1 (50)	0.25
<b>Piramidal, n (%)</b>	2 (13.3)	2 (20)	16.7 (1)	-	0.94
<b>VM, n (%)</b>	1 (6.7)	2 (20)	-	-	0.06
<b>UTI, n (%)</b>	2 (13.3)	3 (30)	-	-	0.56
<b>Neoplasia, n (%)</b>	2 (13.3)	5 (50)	16.7 (1)	-	0.12
<b>LCR (IQR)</b>					
- Leucocitos	1.5 (1.5-10.5)	1 (1 – 4.5)	0 (0 – 6.2)	0	0.51
- Proteínas	50.3 (35.5 -74)	34 (24.7 – 77.2)	45.5 (29.8 – 93.2)	45 – 68.5	0.88
<b>Séricos (IQR)</b>					
- Leucocitos	6.3 (3.6 – 9.9)	7.1 (5.5 – 8.8)	8.5 (4.9 – 13.2)	8.5 – 9.5	0.35
- Neutrofilos	4.2 (2.6 – 8.9)	4.4 (3.5 – 7.3)*	5.1( 2.9 – 10.5)	7.9 – 8*	0.02
- Linfocitos	1.1 (0.6 – 1.3)	0.7 (0.5 – 1.8)	1.3 (1.2 - .4)	0.1 – 0.8	0.23
- Index Neu/linf	3.8 (3.2 - 14.7)	4.2 (2.1 – 10.7)	2.2 (2.1 – 7.8)	5.8 – 23.6	0.31
- PCR	2 (0.5 – 17.9)	3.4	1.7 (0.6 – 2)	1.3 - 4	0.81
<b>Anticuerpos, n (%)</b>					
-Antineuronales Séricos	5 (33.3)	5 (50)	3 (50)	1 (50)	0.95
-Antineuronales LCR	8 (53.3)	1 (10)	2 (33.3)	1 (50)	0.29
-Anti-NMDAr	2 (13.3)	4 (40)	2 (33.3)	1 (50)	0.37
-Ab Intracelulares	1 (6.7)	1 (10)	1 (16.7)	-	0.50
-No anti NMDAr	3 (20)	2 (20)	-	-	0.89
- ANPRA	9 (60)	3 (30)	3 (50)	1 (50)	0.86
<b>RMN encéfalo, n (%)</b>					
- Hipocampal unilateral	2 (13.3)	1 (10)	-	-	
- Hipocampal bilateral	4 (26.7)	4 (40)	1 (16.7)	1 (50)	
- Cerebelo	3 (20)	-	-	-	
- Cortical	1 (6.7)	1 (10)	3 (50)	-	
- Diencefalo	1 (6.7)	-	1 (16.7)	1 (50)	
- Tallo cerebral	3 (20)	-	-	-	
- Normal	1 (6.7)	4 (40)	1 (16.7)		0.27

<b>PET-18FDG, n (%)</b>					
<b>Parietooccipital</b>					
- Hipometabólico	9 (60)	4 (40)	4 (66.7)	1 (50)	
- Hipermetabólico	-	-	1 (16.7)	-	
<b>Hipocampal</b>					
- Hipometabólico	3 (20)	-	-	1 (50)	
- Hipermetabólico	4 (26.7)	4 (40)	2 (33.3)	-	
<b>Putamen/caudado</b>					
- Hipometabólico	1 (6.7)	-	1 (16.7)	-	
- Hipermetabólico	4 (26.7)	3 (30)	3 (50)	-	
<b>Cerebelo</b>					
- Hipometabólico	2 (13.3)	1 (10)	-	-	
- Hipermetabólico	2 (13.3)	-	-	-	
<b>EEG, % (n)</b>	*			*	
- Theta	3 (20)	1 (10)	-	1 (50)	
- Delta	4 (26.7)	5 (50)	4 (66.7)	-	0.047
- Epileptiforme	1 (6.7)	2 (20)	-	1 (50)	
<b>Tratamiento, % (n)</b>					
- MPD	13 (86.7)	9 (90)	6 (100)	2 (100)	0.95
- PLEX	6 (40)	3 (30)	1 (16.7)	1 (50)	0.92
- IGIV	4 (26.7)	1 (10)	1 (16.7)	-	0.64
- RTX	5 (33.3)	3 (30)	-	-	0.14
- CFM	-	1 (10)	-	1 (50)	0.31
<b>Escalas</b>					
- NEOS	2 (1 – 3)	2.5 (1.7 – 3)	1 (1 – 1.5)	1 – 2	0.08
- CASES	7 (6 – 1)	7 (6.7 – 9.2)	6 (5.5 – 7.5)	8 – 10	0.22
- RAPID	1 (1 – 2)	1 (0 – 1.2)*	3 (1.7 – 3.2)*	2	0.92
<b>Tiempo Dx – Tx; Días</b>	21	17.5	115	19 – 159	0.28
<b>(IQR)</b>	(7 – 33)	(11 – 61.5)	(33 – 187)		
<p>MOCA: Montreal Cognitive Assessment, Dx: Diagnóstico, VM: Ventilación Mecánica, UTI: Unidad de Terapia Intensiva, EEG: Electroencefalograma, LCR: Líquido Cefalorraquídeo, Neu: Neutrófilos, Linf: Linfocitos, NMDAR: receptor de N-metil-D-aspartato, ANPRA: Encefalitis autoinmune autoanticuerpos negativos pero probables, IV: Intravenosa. Dx: Diagnóstico, Tx: Tratamiento, Los valores cuantitativos están representadas en Medianas y rango intercuartil (IQR).</p> <p><b>Diferencias intergrupos * p &lt; 0.05</b></p>					

Posteriormente se separo a los pacientes de acuerdo a la clasificación de anticuerpos, positivos para NMDAr, otros anticuerpos (Hu, Ri, Yo, Recoverina, anfifisina, GAD65, DPPX) y ANPRA (anticuerpos negativos pero probables), entre los hallazgos significativos se encontro una diferencia de edad entre los grupos ANPRA vs NMDA, siendo estos últimos en su mayoría pacientes mas jóvenes; mediana de 29 vs 44 años ( $p= 0.04$ ).

encontrando una mayor incidencia de mujeres 77.3% en el grupo ANPRA, vs NMDAr: 25% vs anti-NMDAr; 30% ( $p 0.008$ ), el antecedente de una enfermedad psiquiátrica previa estuvo presente en el 100% de los casos de NMDA, así tambien este grupo presento un mayor tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico ( $147 \pm 151$  días) pero no se encontraron diferencias entre grupos. Con respecto a la clínica de inicio no existio diferencias entre grupos, el síntoma predominante en el grupo de anti-NMDAr fueron los psiquiátricos (37.5%), en el grupo no anti-NMDAr fueron los síntomas cognitivos (40%) y en el grupo ANPRA la ataxia (27.3%). La presencia de síntomas cognitivos durante la evolución clínica estuvo presente en el 90% de los casos no anti-NMDAr vs 50% en el grupo anti-NMDAr vs 68.2% en el grupo ANPRA, en el analisis post hoc la diferencia fue franca en el grupo ANPRA vs no anti-NMDAr ( $p 0.004$ ). Al clasificar a los pacientes de acuerdo al perfil cognitivo de Petersen el mas común en todos los grupos fue el amnésico multidominio (anti-NMDAr:50% vs no anti-NMDAr:60% vs ANPRA: 36.4%). La incidencia de epilepsia fue mas comun en el grupo no anti-NMDAr en el 60% de los casos, siendo mas comun la epilepsia de tipo focal en el 40%. Los pacientes con anticuerpos negativos tuvieron una menor incidencia de movimientos anormales; 36.3%, pero si cursaron con una mayor incidencia de disautonomía; 22.7% y trastornos del sueño; 50%. En el grupo no anti-NMDAr no existieron casos de ataxia con una diferencia específica en los grupos no anti-NMDA vs ANPRA ( $p 0.003$ ). El grupo anti-NMDAr presento mayor incidencia de síntomas piramidales; 100%.



Con respecto a los hallazgos en los estudios de imagen, la incidencia de hiperintensidades hipocampales bilaterales fue mas comun en el grupo anti-NMDAr; 62.5% vs no anti-NMDAr; 20% vs ANPRA 22.7%, en el analisis post hoc la diferencia fue significativa en los grupos ANPRA vs NMDA ( $p$  0.001) y ANPRA vs no anti-NMDAr ( $p$  0.015). los hallazgos mas comunes encontrados en el PET/CT-18 FDG fue el hipermetabolismo en putamen y caudado en el grupo anti-NMDAr; 50%, hipometabolismo parieto-occipital en el grupo no anti-NMDAr; 60% y ANPRA; 59.1%. En el EEG la presencia de epilepsia estuvo presente en el 25% del grupo anti NMDAr, 20% no anti-NMDAr y 4.5% en el grupo ANPRA, pero el ritmo de base fue predominantemente delta en el grupo ANPRA; 40.9% y theta en el grupo no anti-NMDAr.

No existieron diferencias en las escalas pronósticas, pero si una mayor incidencia de muerte en el grupo ANPRA; 27.3%, neoplasias en el grupo no anti-NMDAr, sin diferencias entre grupos.

La evaluación cognitiva, el grupo anti-NMDA presentaron puntajes de MOCA mas bajos 23 puntos (15 – 25) vs 26 puntos en el grupo no anti-NMDAr y ANPRA. El grupo anti-NMDAr se presento afección multidominio en el 75%, con menor incidencia en la orientación en 50%, en el grupo no anti-NMDAr los dominios con menor afección fueron atención/cálculo y orientación unicamente en el 20%, y en el grupo ANPRA la orientación 18.2% seguido de la atención/cálculo; 63.6%. la clasificación amnésica multidominio ocurrio en el grupo anti-NMDAr; 75%, no anti-NMDAr; 40% y ANPRA: 68.2%.

En cuanto a la funcionalidad, los pacientes del grupo NMDA cursaron con un grado de discapacidad medido por MRS mas elevado a comparación del resto, así como una tasa de desempleo mas alta: 50% a comparación del grupo no anti-NMDAr:42.9% y ANPRA: 26.3%, en el género el 90% de los pacientes con otros anticuerpos (No anti-NMDAr) fueron mujeres, vs el 12.5% del grupo NMDA ( $p=$  0.001).

Con respecto a la clínica presente durante la evolución, fue evidente que la afección autonómica estuvo presente hasta en el 27.3% del grupo ANPRA y no hubo casos en los otros 2 grupos ( $p= 0.027$ ), así también la presencia de ataxia fue mas evidente en ANPRA vs anti-NMDAr ( $p= 0.001$ ).

En los paraclínicos, los pacientes del grupo ANPRA presentaron mayor hiperproteinorraquia, existiendo diferencia vs NMDA en quienes la mediana de proteínas fue de 35.6 vs 57.5 mg/dl ( $p= 0.006$ ), otro de los hallazgos relevantes, fue la presencia de linfopenia en los pacientes con otros anticuerpos no anti-NMDAr, con respecto a los otros 2 grupos ( $p=0.03$ ). Así también la presencia de hiperintensidad hipocampal fue predominante en el grupo anti-NMDAr (62.5%) vs ANPRA 31.8) ( $p=0.027$ ).

Durante el abordaje diagnóstico fue mas evidente el hallazgo de neoplasias en el grupo de otros anticuerpos no anti-NMDAr (40%) y ANPRA (31.8%) vs el grupo NMDA que no se reportaron neoplasias ( $p= 0.013$ ).

Así también en el seguimiento, los pacientes del grupo ANPRA tuvieron mayor afección en la abstracción vs NMDA ( $p= 0.03$ ) pero los pacientes con antecedente de EA por anti-NMDAr presentaron mayor afección en atención vs ANPRA ( $p= 0.02$ ). (Tabla 10)

**Tabla 10. Comparación por grupos de anticuerpos**

Característica; n (%)	Anti- NMDAr 8 (20)	No anti-NMDAr 10 (25)	ANPRA 22 (55)
Edad; años (IQR)	29 (21 – 43)*	44.5 (34.5 – 63.5)	44 (31.7 – 58.2)*
Genero	*		*
- Femenino	12.5%	90%	54.5%
- Masculino	87.5%	10%	45.5%
Dx psiquiátrico previo	0	20%	18.2%
Dx autoinmune	37.5%	30%	31.8%
Prodromo febril	12.5%	20%	13.6%
Tiempo de inicio; días (IQR)	12.5 (1.7 – 96.5)	45 (12.5 – 58.7)	49 (12.5 – 120)

Clínica debutante,			
- Psiquiátrico	25%	30%	9.1%
- Cognitivo	25%	20%	31.8%
- Alt. de consciencia	0	10%	13.6%
- Ataxia	0	20%	27.3%
- Mov. Anormales	25%	20%	9.1%
Afección cognitiva	62.5%	80%	68.2%
- Amnésico	37.5%	60%	40.9%
- Visuoespacial	50%	60%	36.4%
- Ejecutiva	75%	70%	50%
- Abstracción	75%	50%	36.4%
- Lenguaje	37.5%	60%	72.7%
Clasificación Petersen			
-Amnésico multidominio	37.5%	60%	36.4%
-Amnésico dominio único	0	0	0
-No amnésico dominio único	12.5%	20	27.3%
-No amnésico multidominio	37.5%	20%	27.3%
Epilepsia			
- Focal	25%	30%	22.7%
- Generalizada	25%	0	4.5%
Síntomas psiquiátrico	75%	70%	50%
Trastornos del mov.	62.5%	80%	36.4%
Alt. De mov. Oculares	12.5%	10%	18.2%
Disautonomía	0*	0*	27.3%*
Trast. Del sueño	50%	10%	45.5%
Ataxia	0*	30	45.5%*
Piramidal	12.5%	0	18.2%
Catatonía	50%	30%	13.6%
Leucocitos LCR cel/ml	8.5 (0 – 45)	2.5 (0 – 5)	2 (0 – 5)
Proteínas LCR mg/dl	35.6 (30.8 – 43.4)*	44 (32 – 63)	57.5 (34 – 90)*
RMN normal	25%	10%	18.2%
-Hiperintensidad: Hipocampal	62.5%*	50%	31.8%*
PET/CT 18-FDG: Metabolismo			
-Hipo parieto-occipital	37.5%	80%	50%
-Hiper hipocampal	25%	50%	27.3%
-Hiper putamen-caudado	12.5%	20%	40.9%
-Hipo putamen-caudado	0	0	9.1%
-Hiper cerebelo	0	10%	9.1%
-Hipo cerebelo	25%	10%	4.5%
Electroencefalograma			
- Theta	25%	20%	13.6%
- Delta	37.5%	40%	36.4%
- Epiléptico	0	20%	13.6%
UTI	37.5%	30%	13.6%
Muerte	25%	30%	9.1%
Neoplasia	0	40%	31.8%
Tiempo Dx – Tx; Días (IQR)	26 (20 –55)	20.5 (3 – 79.5)	18 (9.2 – 57.5)
MOCA, mediana Afección	24 (23 – 27)	26 (23 – 28)	28 (18 – 27)

-Visuoespacial/ejecutivo	75%	70%	90.9%
-Identificación	75%	70%	90.9%
-Atención-cálculo	75%*	50%	63.6%*
-Lenguaje	75%	70%	90.9%
-Abstracción	75%*	70%	90.9%*
-Memoria diferida	75%	70%	90.9%
-Orientación	25%	10%	31.8%
-MRS pre	0	0	0
-MRS post	4	1	2
Clasificación Petersen post Tx			
-Amnésico multidominio	62.5%	60%	63.6%
-Amnésico dominio único	12.5%	0	13.6%
-No amnésico dominio único	0	10%	0
-No amnésico multidominio	0	0	0
Estatus laboral pre: empleado	87.5%	40%	63.6%
Estatus laboral post: empleado	25%	10%	36.4%

MOCA: Montreal Cognitive Assessment, Dx: Diagnóstico, VM: Ventilación Mecánica, UTI: Unidad de Terapia Intensiva, EEG: Electroencefalograma, LCR: Líquido Cefalorraquídeo, Neu: Neutrófilos, Linf: Linfocitos, NMDAr: receptor de N-metil-D-aspartato, ANPRA: Encefalitis autoinmune autoanticuerpos negativos pero probables, IV: Intravenosa, Dx: Diagnóstico, Tx: Tratamiento.

Los valores cuantitativos están representados en Medianas y rango intercuartil (IQR)

P < 0.05 = \*

## DISCUSIÓN

En el presente estudio describimos las características clínica, paraclínicas y evolución cognitiva en los pacientes que cursaron con encefalitis autoinmune en los últimos 5 años en el INCMNSZ, con la finalidad de responder a diversas interrogantes; los hallazgos se analizan a continuación.

En primer lugar, los pacientes con encefalitis autoinmune en su mayoría fueron mujeres lo que es similar a lo reportado en la literatura (5, 57) siendo la teoría más aceptada que los estrógenos mejoran la inmunidad humoral y que la mutación de genes ligados al X llevan a una expresión diferencial de genes patógenos, esto incrementaría el riesgo de enfermedades autoinmunes en este grupo de pacientes (9, 58). En cuanto al inicio clínico este fue predominantemente cognitivo y durante su evolución presentaron síntomas psiquiátricos caracterizados principalmente por agresividad, esto reconocido por el riesgo de deterioro cognitivo y trastornos neuropsiquiátricos debido a la patogenicidad de los anticuerpos neuronales depende de factores como la integridad de la barrera hematoencefálica, algunos anticuerpos específicos como anti-NMDAr (canal iónico controlado por ligando que media la transmisión en el sistema nervioso central y sustrato neuronal para el aprendizaje y la memoria) la fisiopatología está enfocada en la internalización reversible del receptor, ya que los anticuerpos van dirigidos a la subunidad NR1 del receptor, dicho receptor se encuentra en mayor cantidad a nivel frontal y temporal, lo que explicaría las alteraciones ejecutivas y de memoria en este grupo de pacientes (52) esto explica el porqué en pacientes con demencias “no clasificadas” o “atípicas” se llegan a encontrar anticuerpos contra NMDAr hasta en >60% (53). A diferencia de lo reportado por S. Qiao et al. en el cual el 25.4% de los pacientes presentaron síntomas prodrómicos, en nuestro grupo estos síntomas se presentaron en el 15%, esto siendo más común en los pacientes con otro tipo de anticuerpos no anti-NMDAr, así también el tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 4 semanas vs 6.9 en el grupo de S. Qiao (54).

En nuestro grupo el 55% de los pacientes fueron seronegativos, lo cual es similar a lo reportado por Lee et al. Donde la proporción de casos de EA que se encontraron seronegativos fue del 60% siendo clasificados el 43.9% como ANPRA (37)

En segundo lugar, al ser un estudio retrospectivo la evaluación cognitiva en fase aguda se realizó de manera cualitativa, existiendo en su mayoría una disfunción cognitiva profunda y extendida a todos los dominios, siendo los déficits en lenguaje y función ejecutiva los más marcados, pero también se ven afectados en cierto grado la memoria, visuoespacial y abstracción, clasificando a los pacientes en el grupo amnésico multidominio. De hecho, algunos estudios han demostrado que la encefalitis anti-NMDAR, produce déficit en todos los dominios, predominantemente en la memoria, procesamiento de la información, atención y la función ejecutiva al igual que en nuestro grupo de pacientes (39, 42). La evaluación en fase post-aguda es predominante la afección visuoespacial/ejecutiva, atención, cálculo y memoria diferida, incluyendo un perfil de tipo cortico-subcortical de predominio fronto-temporal incrementando el porcentaje de los pacientes que presentaron a un perfil amnésico multidominio (de 45% a 62.5% de los casos). Se reconoce que la EA puede simular un síndrome demencial, con frecuencia una demencia rápidamente progresiva y al igual que en la literatura independientemente del grupo de MOCA, los exámenes de LCR no mostraron datos de inflamación, aunque existió una tendencia a mayor hiperproteíorraquia en los pacientes con MOCA <10, así como incremento en los leucocitos séricos característicamente con los neutrófilos, cuando se clasificó a los pacientes por grupo de anticuerpos, los pacientes con anti-NMDAR fue característica la linfocitosis, siendo estos el grupo de pacientes con puntajes de MOCA más bajos, la observación de que la respuesta de anticuerpos en la encefalitis por NMDAR requiere una repoblación continua a partir de las reacciones del centro germinal indica la necesidad de la ayuda de las células T (43, 59), al contrario de los pacientes con otros anticuerpos no anti-NMDAR presentaron linfopenia, en los pacientes con encefalitis por anticuerpos intracelulares están mediadas principalmente por células T citotóxicas, Las células T podrían desempeñar un papel adicional en las enfermedades neurológicas

mediadas por anticuerpos al conectar el microbioma a las respuestas inmunitarias humorales, Las células T podrían desempeñar un papel adicional en las enfermedades neurológicas mediadas por anticuerpos al conectar el microbioma a las respuestas inmunitarias humorales (59, 60). Existió una clara diferencia en la escala de RAPID ya que los pacientes con MOCA clasificado como moderado y severo cursaron con mayor puntaje con respecto al resto esto va en relación a lo descrito por Lee et al. En que la puntuación RAPID puede ayudar en la identificación de pacientes con un curso de enfermedad grave en EA no solo en pacientes seronegativos, a pesar de que esta escala no tiene validación clínica aún, es importante realizar estudios mas grandes, ya que la evaluación únicamente por Rankin esta sesgado en su predominio de síntomas infratentoriales. (37, 61)

En tercer lugar se analizo a los pacientes de acuerdo al subtipo de anticuerpos, siendo claro que a diferencia de lo que marca la literatura, en nuestro grupo de pacientes predomina el sexo femenino, con un predominio de síntomas psiquiátricos y cognitivos, además de una clara pleocitosis sin hiperproteínorraquia, además de una mayor incidencia de hiperintensidad hipocámpal uni o bilateral, lo cual podría explicar el por que los pacientes de este grupo tuvieron un tiempo desde el inicio de los síntomas al ingreso hospitalario y sospecha diagnóstica mas cortos con respecto a los otros dos grupos, pero con una mayor incidencia de síntomas psiquiátricos y presencia de síndrome catatónico, lo cual podría explicar el por que los pacientes cursaron con mayores datos de deterioro cognitivo. Con respecto al grupo de pacientes No anti-NMDAr se incluyeron diferentes tipos de anticuerpos que por la naturaleza intra o extracelular (anti-Ri, anti-Yo, anti-Hu, anti-Recoverina, anti-anfifisina, anti-SOX1, anti-GAD65) el contexto clínico fue muy heterogéneo. los pacientes fueron en su mayoría mujeres, con una mayor incidencia de prodromo febril que en el resto de los grupos, la clínica debutante fue mas heterogénea y sin presencia de cambios características en el LCR, retrasándose el diagnóstico hasta el resultado de RMN de encéfalo, como es lo esperado en este grupo de pacientes el hallazgo de una neoplasia estuvo presente en un mayor porcentaje, reconociendo una mayor incidencia de ataxia como manifestación de degeneración cerebelosa

paraneoplásica, así también fue característica la hiperintensidad hipocámpica como parte de una encefalitis límbica, similar a lo comentado en la literatura las neoplasias malignas más asociadas fueron el cáncer de pulmón de células pequeñas, el cáncer de mama y el cáncer de ovario, como contexto fisiopatológico la enfermedad es causada principalmente por células T citotóxicas con la consiguiente destrucción tisular permanente (60), esta asociación con cáncer también otorga una mayor incidencia de muerte, aunque los sobrevivientes presentaron menor deterioro cognitivo a pesar del retraso diagnóstico-terapéutico. El grupo de pacientes clasificados como ANPRA en su mayoría fueron mujeres, los síntomas de inicio difieren con respecto al resto de los grupos los cuales en su mayoría fueron, ataxia, cognitiva y alteración del estado de consciencia, a diferencia del resto de los grupos, la pleocitosis no fue la regla, pero sí la presencia de hiperproteorraquia, además de características en la RMN de encéfalo que englobaban lesiones corticales difusas, hiperintensidades diencefálicas y cerebelosas, a diferencia de la encefalitis límbica autoinmune definitiva (con anticuerpos negativos) se centra en la presencia de hiperintensidades bilaterales, la evaluación cognitiva fue mejor incluso con pacientes con perfiles normales, esto probablemente debido a una menor respuesta inflamatoria encontrada en LCR, a diferencia de lo reportado por Titulaer et al, donde los pacientes seronegativos tuvieron un pronóstico funcional peor que los anti-NMDAr (10), la fisiopatología no está adecuadamente descrita, pero puede deberse a autoanticuerpos patógenos no identificados, una posible explicación es la contribución de la citotoxicidad neuronal mediada por células T, similar a los síndromes con autoanticuerpos onconeuronales clásicos, además a diferencia de lo encontrado por Lee et al. Donde únicamente se identificó neoplasia maligna en 3 de 147 pacientes (37), en nuestro grupo hasta 40% de los pacientes presentaron una neoplasia asociada.

En cuarto lugar al analizar los estudios de imagen, el hallazgo más común en la RMN de encéfalo fue la hiperintensidad hipocámpica bilateral, en el grupo de pacientes con MOCA clasificado como moderado y severo tuvieron la tendencia a una afección cortical difusa. En un estudio realizado por Gillon et al. La



hiperintensidad hipocampal fue observada en el 33% de los casos, similar a lo encontrado en nuestro estudio; 30% de los cuales el 62.5% fueron anticuerpos anti-NMDAr positivos, en el estudio de Guillon la presencia de RMN normal fue en el 39% de los casos, de los cuales el 61% fueron anti NMDAr positivos lo que difiere con lo observado en nuestro estudio, donde únicamente el 25% de los pacientes anti-NMDAr presentaban RMN normales (55). En cuanto al PET/CT-18 FDG al igual que en la literatura se encontro una alta incidencia de hipometabolismo parieto-occipital, pero en los pacientes con MOCA clasificados como normal se encontraron mayores alteraciones del metabolismo cerebeloso, esto último probablemente a la hipótesis de que las descargas prefrontales son reguladas y moduladas en lugar de generadas por estructuras cerebelosas en ese contexto las disfunciones cognitivas que siguen a los trastornos cerebelosos no se relacionan con la muerte de las neuronas corticales sino con la “discordancia” en su funcionamiento, lo que explica por qué las deficiencias cognitivas que siguen a los trastornos cerebelosos focales en adultos son leves o transitorias (62). Al evaluar por grupos en los pacientes con anti-NMDAr el hallazgo mas comun en el PET/CT-18FDG pero en menos del 50% de los casos, al contrario con los seronegativos, u otros tipos de anticuerpos, en donde las características típicas descritas en PET/CT-18FDG fue mas representativa, es necesario realizar mayores estudios, comparando los pacientes con diagnóstico de EA contra pacientes de otras características clínicas, para poder establecer el PET como un estudio de primera línea para el abordaje de pacientes con EA.

En quinto lugar, si bien no existieron diferencias entre grupos, los pacientes con un MOCA moderado-severo tenian una mediana de tiempo de inicio del padecimiento mas largo con respecto a los puntajes mas altos, es interesante que el grupo de pacientes que presentaron un MOCA en rango de normalidad la presentaron clínica como debut fue la cognitiva, pero existiendo menor progresión a otros síndromes clínicos como alteraciones del estado de alerta, síndrome piramidales, trastornos del sueño, probablemente a una afección mas subcortical con respecto a los pacientes con MOCA mas afectado, donde se evidenció tanto por RMN como por

PET/CT-18FDG el compromiso de diversas zonas del cerebro, tanto corticales, subcorticales, infratentoriales y núcleos de la base (63). Así también los pacientes con MOCA en normalidad presentaron parámetros de leucocitos séricos en rangos más bajos con respecto al resto, es interesante ver que hasta en un tercio de todos los grupos por MOCA existía el antecedente de autoinmunidad, dicho antecedente confiere riesgo de desarrollar autoinmunidad humoral antineuronal relacionada con la selección negativa central y periférica desregulada de las células B, con mecanismos de tolerancia como son eliminación clonal, la edición del receptor de células B y la anergia (64).

Si bien el perfil cognitivo de Petersen más común en todos los grupos fue el amnésico multidominio, los dominios cognitivos fueron muy similares en todos los grupos, los pacientes del grupo ANPRA presentaron mayores afecciones de tipo cortical. En cuanto a la funcionalidad, los pacientes del grupo NMDA cursaron con un grado de discapacidad medido por MRS más elevado a comparación del resto, así como una tasa de desempleo más alta, esto en relación a una afección cognitiva más severa.

## CONCLUSIONES

En México hay pocos estudios sobre EA, siendo esta una de la serie de casos más grande hasta el momento.

Se observó que la mayoría de los pacientes eran mujeres, lo que se alinea con la literatura existente, y se especuló sobre la influencia de los estrógenos y la genética en esta tendencia.

La evaluación cognitiva en fase aguda reveló una disfunción cognitiva profunda y extendida en varios dominios, con déficits marcados en lenguaje y función ejecutiva. En la fase post-aguda, hubo una afectación predominantemente visuoespacial/ejecutiva, atención, cálculo y memoria diferida, por lo que el perfil cognitivo predominante fue amnésico multidominio y el impacto fue observado en la reincorporación a su actividad laboral.

Los hallazgos de imagen, como la hiperintensidad hipocampal bilateral y el hipometabolismo parieto-occipital en PET/CT, proporcionaron información valiosa sobre la patología subyacente y el compromiso cerebral. Se exploró la relación entre el estado cognitivo, los hallazgos de imagen y la funcionalidad, mostrando diferencias significativas entre los subgrupos de pacientes.

En resumen, este estudio proporciona información esencial sobre la encefalitis autoinmune y sus manifestaciones clínicas, cognitivas e imagenológicas. La caracterización detallada de los subtipos de anticuerpos, los perfiles cognitivos y la evolución funcional arroja luz sobre los factores que influyen en el curso de esta enfermedad. A medida que se profundiza en la comprensión de la encefalitis autoinmune, se abren nuevas oportunidades para la investigación y el tratamiento de esta compleja condición médica.

## REFERENCIAS

1. Dalmau, J, Geis, C, Graus, F. Autoantibodies to synaptic receptors and neuronal cell surface proteins in autoimmune diseases of the central nervous system. *Physiol Rev* 2017;97:839–887
2. Dalmau J, Graus F. Antibody-mediated encephalitis. *N Engl J Med.* 2018; 378: 840 – 851.
3. Venkatesan, A, Michael, BD, Probasco, JC, Geocadin, RG, Solomon, T. Acute encephalitis in immunocompetent adults. *Lancet* 2019;393:702–716.
4. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* (2016) 15:391–404. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9
5. Gu Y, Zhong M, He L, Li W, Huang Y, Liu J, Chen Y, Xiao Z. Epidemiology of Antibody-Positive Autoimmune Encephalitis in Southwest China: A Multicenter Study. *Front Immunol.* 2019 Nov 12;10:2611. doi: 10.3389/fimmu.2019.02611. PMID: 31781111; PMCID: PMC6861323.
6. Lai M, Hughes EG, Peng X, Zhou L, Gleichman AJ, Shu H, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol.* (2009) 65:424–34. doi: 10.1002/ana.21589
7. Kayser MS, Titulaer MJ, Gresa-Arribas N, Dalmau J. Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *JAMA Neurol.* (2013) 70:1133–9. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.3216
8. Yeshokumar AK, Gordon-Lipkin E, Arenivas A, Cohen J, Venkatesan A, Saylor D, et al. Neurobehavioral outcomes in autoimmune encephalitis. *J Neuroimmunol.* (2017) 312:8–14. doi: 10.1016/j.jneuroim.2017.08.010
9. Cutolo M, Sulli A, Straub RH. Estrogen metabolism and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* (2012) 11:A460–4. doi: 10.1016/j.autrev.2011.11.014
10. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, 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. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70310-1
11. Herrera-Mora P, Munive-Baez L, Ruiz García M, Galindo-Martínez A, Maldonado-Diaz DE, Delgado RD, Cárdenas G. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: An observational and comparative study in Mexican children and adults. *Clin Neurol Neurosurg.* 2021 Nov;210:106986.
  12. Small, M, Treilleux, I, Couillault, C, et al. Genetic alterations and tumor immune attack in Yo paraneoplastic cerebellar degeneration. *Acta Neuropathol* 2018;135:569–579
  13. Russell, DS. Encephalomyelitis and carcinomatous neuropathy. In: van Bogaert, L, Radermecker, J, Hozay, J, Lowenthal, A, eds. *The encephalitides.* Amsterdam: Elsevier, 1961: 131–135.
  14. Wilkinson, PC, Zeromski, J. Immunofluorescent detection of antibodies against neurons in sensory carcinomatous neuropathy. *Brain* 1965;88:529–538.
  15. Kayser, MS, Titulaer, MJ, Gresa-Arribas, N, Dalmau, J. Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *JAMA Neurol* 2013;70:1133–1139
  16. Niehusmann, P, Dalmau, J, Rudlowski, C, et al. Diagnostic value of N-methyl-D- aspartate receptor antibodies in women with new-onset epilepsy. *Arch Neurol* 2009;66:458–464
  17. Ariño, H, Armangue, T, Petit-Pedrol, M, et al. Anti-LGI1-associated cognitive impairment: presentation and long-term outcome. *Neurology* 2016;87:759–765
  18. Parratt, KL, Allan, M, Lewis, SJ, et al. Acute psychiatric illness in a young woman: an unusual form of encephalitis. *Med J Aust* 2009;191:284–286.
  19. Dalmau, J, Geis, C, Graus, F. Autoantibodies to synaptic receptors and neuronal cell surface proteins in autoimmune diseases of the central nervous system. *Physiol Rev* 2017;97:839–887
  20. Zekeridou, A, Lennon, VA. Aquaporin-4 autoimmunity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2:e110

21. Venkatesan, A, Tunkel, AR, Bloch, KC, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the International Encephalitis Consortium. *Clin Infect Dis* 2013;57:1114–1128.
22. Venkatesan, A, Michael, BD, Probasco, JC, Geocadin, RG, Solomon, T. Acute encephalitis in immunocompetent adults. *Lancet* 2019;393:702–716.
23. Escudero, D, Guasp, M, Arino, H, et al. Antibody-associated CNS syndromes without signs of inflammation in the elderly. *Neurology* 2017;89:1471–1475.
24. Graus, F, Titulaer, MJ, Balu, R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016;15:391–404
25. Tyler, KL. Acute viral encephalitis. *N Engl J Med* 2018;379:557–566.
26. Geschwind, MD, Shu, H, Haman, A, Sejvar, JJ, Miller, BL. Rapidly progressive dementia. *Ann Neurol* 2008;64:97–108.
27. Dalmau, J, Armangue, T, Planaguma, J, et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol* 2019;18:1045–1057.
28. Hoftberger, R, von Sonderen, A, Leypoldt, F, et al. Encephalitis and AMPA receptor antibodies: novel findings in a case series of 22 patients. *Neurology* 2015;84:2403–2412
29. Gastaldi, M, Mariotto, S, Giannoccaro, MP, et al. Subgroup comparison according to clinical phenotype and serostatus in autoimmune encephalitis: a multicenter retrospective study. *Eur J Neurol* 2019;27:633–643.
30. Pruss, H, Holtje, M, Maier, N, et al. IgA NMDA receptor antibodies are markers of synaptic immunity in slow cognitive impairment. *Neurology* 2012;78:1743–1753
31. Hara, M, Martinez-Hernandez, E, Arino, H, et al. Clinical and pathogenic significance of IgG, IgA, and IgM antibodies against the NMDA receptor. *Neurology* 2018;90:e1386–e1394
32. Tuzun, E, Zhou, L, Baehring, JM, et al. Evidence for antibody-mediated pathogenesis in anti-NMDAR encephalitis associated with ovarian teratoma. *Acta Neuropathol* 2009;118:737–743

33. Engels EA. Epidemiology of thymoma and associated malignancies. *J Thorac Oncol.* (2010) 5(10 Suppl. 4):S260–5.
34. Gastaldi M, Mariotto S, Giannoccaro MP, et al.. Subgroup comparison according to clinical phenotype and serostatus in autoimmune encephalitis: A multicenter retrospective study. *Eur J Neurol.* 2020;27:633–643.
35. Gaspard N. Stop Being So Negative: Favorable Outcome and Response to Immune Therapies in Antibody-Negative Probable Autoimmune Encephalitis. *Epilepsy Currents.* 2023;23(1):35-37. doi:10.1177/15357597221137417
36. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, Honig LS, Benseler SM, Kawachi I, Martinez-Hernandez E, Aguilar E, Gresa-Arribas N, Ryan-Florange N, Torrents A, Saiz A, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Graus F, Dalmau J. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2013 Feb;12(2):157-65.
37. Lee WJ, Lee HS, Kim DY, Lee HS, Moon J, Park KI, Lee SK, Chu K, Lee ST. Seronegative autoimmune encephalitis: clinical characteristics and factors associated with outcomes. *Brain.* 2022 Oct 21;145(10):3509-3521. doi: 10.1093/brain/awac166. PMID: 35512357.
38. Balu R, McCracken L, Lancaster E, Graus F, Dalmau J, Titulaer MJ. A score that predicts 1-year functional status in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology.* 2019 Jan 15;92(3):e244-e252. doi: 10.1212/WNL.0000000000006783. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30578370; PMCID: PMC6340387.
39. Gibson, L.L., McKeever, A., Coutinho, E. et al. Cognitive impact of neuronal antibodies: encephalitis and beyond. *Transl Psychiatry* 10, 304 (2020).
40. Anna E.M. Bastiaansen, Robin W. van Steenhoven, Marienke A.A.M. de Bruijn, Yvette S. Crijnen, Agnes van Sonderen, Marleen H. van Coevorden-Hameete, Marieke M. Nühn, Marcel M. Verbeek, Marco W.J. Schreurs, Peter A.E. Sillevius Smitt, Juna M. de Vries, Frank Jan de Jong, Maarten J. Titulaer

Autoimmune Encephalitis Resembling Dementia Syndromes *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* Sep 2021, 8 (5) e1039

41. Day, GS. Rethinking outcomes in leucine-rich, glioma-inactivated 1 protein encephalitis: “Good” isn’t good enough. *JAMA Neurol.* 2017;74(1):19-
42. McKeon, GL, Robinson, GA, Ryan, AE, et al. Cognitive outcomes following anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a systematic review. *J Clin Exp*
43. Vahter, L, Kannel, K, Sorro, U, Jaakmees, H, Talvik, T, Gross-Paju, K. Cognitive dysfunction during anti-NMDA-receptor encephalitis is present in early phase of the disease. *Oxf Med Case Rep Neuropsychol.* 2017;39:1-19
44. Finke, C, Kopp, U, Pruss, H, Dalmau, J, Wandinger, K, Ploner, C. Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(2):195-198. [CrossRefGoogle ScholarPubMed](#)
45. Hébert, J., Day, G., Steriade, C., Wennberg, R., & Tang-Wai, D. (2018). Long-Term Cognitive Outcomes in Patients with Autoimmune Encephalitis. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 45(5), 540-544. doi:10.1017/cjn.2018.33
46. Vahter, L, Kannel, K, Sorro, U, Jaakmees, H, Talvik, T, Gross-Paju, K. Cognitive dysfunction during anti-NMDA-receptor encephalitis is present in early phase of the disease. *Oxf Med Case Rep.* 2014;7:74-76.////Irani, S, Stagg, C, Schott, J, Rosenthal, C, Schneider, S, Pettingill, P. Faciobrachial dystonic seizures: the influence of immunotherapy on seizure control and prevention of cognitive impairment in a broadening phenotype. *Brain.* 2013;136:3151-3162.
47. Finke, C, Kopp, U, Pruss, H, Dalmau, J, Wandinger, K, Ploner, C. Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(2):195-198.
48. Ariño H, Armangué T, Petit-Pedrol M, Sabater L, Martínez-Hernández E, Hara M, Lancaster E, Saiz A, Dalmau J, Graus F. Anti-LGI1-associated cognitive impairment: Presentation and long-term outcome. *Neurology.* 2016 Aug 23;87(8):759-65.



49. D.T. Monaghan, D. Yao, C.W. Cotman L-[3H] Glutamate binds to kainite-NMDA- and AMPA-sensitive binding sites: an autoradiographic analysis. *Brain Res.*, 340 (1985), pp. 378-383.
50. GdA Vasconcelos, R.M. Barreira, K. Antoniollo, A.M.N. Pinheiro, C.F.R. Maia, D.M.B.S. Alves, et al. Autoimmune encephalitis in Latin America: a critical review. *Front. Neurol.*, 11 (2021), p. 606350.
51. Heine, J., Kopp, U. A., Klag, J., Ploner, C. J., Prüss, H., & Finke, C. (2021). Long-term cognitive outcome in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Annals of Neurology*, 90(6), 949–961. <https://doi.org/10.1002/ana.26241>
52. Moscato EH, et al. Acute mechanisms underlying antibody effects in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann. Neurol.* 2014;76:108–119.
53. Finke C, et al. High prevalence of neuronal surface autoantibodies associated with cognitive deficits in cancer patients. *J. Neurol.* 2017;264:1968–1977.
54. Qiao S, Wu H-k, Liu L-l, Zhang R-r, Wang M-l, Han T, Zhang S-c and Liu X-w (2021) Characteristics and Prognosis of Autoimmune Encephalitis in the East of China: A Multi-Center Study. *Front. Neurol.* 12:642078
55. S. Gillon, M. Chan, J. Chen, E.L. Guterman, X. Wu, C.M. Glastonbury, Y. Li, MR Imaging Findings in a Large Population of Autoimmune Encephalitis, *American Journal of Neuroradiology* Jun 2023, DOI: 10.3174/ajnr.A7907
56. Zhang Y, Tu E, Yao C, Liu J, Lei Q, Lu W. Validation of the Clinical Assessment Scale in Autoimmune Encephalitis in Chinese Patients. *Front Immunol.* 2021 Dec 17;12:796965
57. Yeshokumar AK, Gordon-Lipkin E, Arenivas A, Cohen J, Venkatesan A, Saylor D, et al.. Neurobehavioral outcomes in autoimmune encephalitis. *J Neuroimmunol.* (2017) 312:8–14. 10.1016/j.jneuroim.2017.08.010
58. Voskuhl RR, Sawalha AH, Itoh Y. Sex chromosome contributions to sex differences in multiple sclerosis susceptibility and progression. *Mult Scler.* (2018) 24:22–31. 10.1177/1352458517737394

59. Makuch, M. et al. N-Methyl-D-aspartate receptor antibody production from germinal center reactions: therapeutic implications. *Ann. Neurol.* 83, 553–561 (2018).
60. Prüss, H. Autoantibodies in neurological disease. *Nat Rev Immunol* 21, 798–813 (2021).
61. Robin W van Steenhoven, Maarten J Titulaer, Seronegative autoimmune encephalitis: exploring the unknown, *Brain*, Volume 145, Issue 10, October 2022, Pages 3339–3340.
62. Liu Q, Liu C, Chen Y, Zhang Y. Cognitive Dysfunction following Cerebellar Stroke: Insights Gained from Neuropsychological and Neuroimaging Research. *Neural Plast.* 2022 Apr 15;2022:3148739.
63. Leypoldt F, Buchert R, Kleiter I et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: distinct pattern of disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012; 83: 681-68
64. Wardemann, H. et al. Predominant autoantibody production by early human B cell precursors. *Science* 301, 1374–1377 (2003).