



Universidad Autónoma Nacional de México
Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado
Instituto Mexicano del Seguro Social



Hospital de Especialidades Unidad Médica de Alta Especialidad "Dr. Antonio
Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional La Raza

TESIS

"MANIFESTACIONES CLÍNICAS, IMAGENOLÓGICAS, BIOQUÍMICAS Y
ELECTROENCEFALOGRÁFICAS EN PACIENTES CON ENCEFALITIS
AUTOINMUNE ANTI-NMDAR EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL."

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DR. MAURICIO SÁENZ SANTIAGO

ASESORES DE TESIS

DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA

DR. EMMANUEL RODRÍGUEZ CHÁVEZ

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2020



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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dra. Olga Lidia Vera Lastra

Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna U.M.A.E.

Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

Dra. Olga Lidia Vera Lastra

Asesor de Tesis

U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

Dr. Mauricio Sáenz Santiago

Médico Residente de cuarto año en la Especialidad de Medicina Interna

U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

Número de registro: R-2020-3501-018

INDICE

Contenido	Página
I. Carátula	1
II. Hoja de autorización de tesis	2
III. Índice	3
IV. Resumen	4
V. Introducción	6
VI. Material y métodos	16
VII. Resultados	20
VIII. Discusión	35
IX. Conclusiones	41
X. Referencias Bibliográficas	42
XI. Anexos	45

RESUMEN

Título: Manifestaciones clínicas, imagenológicas, bioquímicas y electroencefalográficas en pacientes con Encefalitis autoinmune Anti-NMDAR en un Hospital de Tercer Nivel.

Objetivo: Describir las manifestaciones clínicas y paraclínicas de los pacientes con Encefalitis autoinmune Anti-NMDAR de un hospital de tercer nivel

Material y Método: Cohorte retrospectiva. Se incluyeron pacientes (n=22) atendidos durante 2015 a 2020 en los servicios de Neurología y Medicina de un Hospital de tercer nivel con diagnóstico de Encefalitis Autoinmune definitiva por criterios de Graus (autoanticuerpos anti-NMDAR positivos). Se describieron las manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio, LCR, autoanticuerpos séricos y en LCR, resonancia magnética (IMR), electroencefalograma y terapéutica empleada.

Resultados: 22 pacientes (9H y 13M), presentaron pródromos con cefalea intensa holocraneana: 50%; fase psicótica con trastornos psiquiátricos: 72% y crisis convulsivas: 82%. Imagen: lesiones hiperintensas en lóbulos temporales: 39% y extratemporales: 61%. Electroencefalograma: actividad lenta focal 50%, actividad epileptiforme 25% y onda punta lenta: 15%. LCR: pleocitosis 5% e hiperproteíorraquia 36%. Tratamiento: corticoesteroides en monoterapia o combinación (primera línea) respondieron en 54%, recibieron segunda línea 45%: monoterapia con Inmunoglobulina, plasmaféresis, ciclofosfamida, rituximab o corticosteroide; requirió Rituximab o plasmaféresis (tercera línea) 50%.

Conclusión: En esta cohorte de paciente con encefalitis Anti-NMDAR la evolución clínica se caracterizó por cefalea en la fase prodrómica, trastornos psiquiátricos, crisis convulsivas, trastornos motores, del lenguaje y de la memoria en la fase psicótica y fase catatónica sin trastornos autonómicos. Por IRM, laboratorio y electroencefalograma se observaron lesiones hiperintensas extratemporales y temporales, hiperproteíorraquia y actividad lenta focal y epileptiforme respectivamente.

Palabras clave: Encefalitis autoinmune, NMDA, Encefalitis Anti-NMDAR

ABSTRACT

Title: Clinical, imaging, laboratory and electroencephalographic features in Anti-NMDAR Autoimmune Encephalitis patients in a third level hospital

Target: To describe the clinical and paraclinical features of anti-NMDAR autoimmune encephalitis patients in a third level hospital

Material and Methods: Retrospective Cohort. We included anti-NMDAR Autoimmune encephalitis patients (n=22) treated during 2015 to 2020 in the Clinical Neurology and Internal Medicine Departments at a third level hospital, diagnosed by Graus criteria (Positive anti-NMDAR antibodies). We described the clinical, laboratory, CSF, MRI and EEG features, serum and CSF autoantibodies and established treatment

Results: 22 patients (9M y 13W) had a prodromic phase with intense headache: 50%; Psychotic phase with psychiatric disorders: 72% and seizures: 82%. Imaging: High signal lesions on MRI in temporal lobes: 39% and extratemporal locations: 61%. EEG: Slow focal activity 50%, epileptiform activity 25% and Slow wave spike: 15%. CSF: pleocytosis 5% and elevated protein in CSF 36%

Treatment: Corticosteroids combined or alone (First line therapy) with response on 54%, Second line treatment was started on 45% (Immunoglobulin, Plasma Exchange, cyclophosphamide, rituximab, corticosteroid); Third line treatment was started in 50% (Rituximab or Plasma Exchange)

Conclusions: In this anti-NMDAR encephalitis cohort, the clinical features started with headache in the prodromic phase, psychiatric disorders, seizures, motor disorders, speech and memory disorders on the psychotic phase, and catatonic phase without autonomic disorders. On MRI, laboratory testing and EEG we found high signal lesions in temporal and extratemporal locations, elevated protein in CSF and Slow focal activity and Epileptiform activity respectively.

Key words: Autoimmune encephalitis, NMDA, Anti-NMDAR Encephalitis

Manifestaciones clínicas, imagenológicas, bioquímicas y electroencefalográficas en pacientes con Encefalitis Autoinmune Anti-NMDAR en un Hospital de Tercer Nivel.

INTRODUCCIÓN.

La encefalitis aguda es un desorden neurológico debilitante, que se desarrolla como una encefalopatía rápidamente progresiva (usualmente en menos de 6 semanas), causada por inflamación del encéfalo, con una incidencia estimada 5-10/100,000 habitantes por año, previamente con un predominio etiológico infeccioso, sin embargo, en los últimos 10 años se ha reportado un mayor aumento de las causas no infecciosas, incluidas las asociadas a la presencia de anticuerpos con a la superficie neuronal o proteínas sinápticas.^{1,2}

De acuerdo con las series reportadas y estudios multicéntricos dentro de las causas más frecuentes de encefalitis de origen autoinmune se encuentra la asociada a autoanticuerpos anti GluN1 del receptor NMDA.¹

Estructura del Anti-NMDAR.

Los receptores NMDA son canales iónicos dependientes de ligando que median la neurotransmisión excitatoria en el cerebro. Pertenecen al grupo de receptores de glutamato ionotrópicos junto con los receptores AMPA, Kainato y delta. Estructuralmente los receptores de glutamato comparten la misma arquitectura, formados por complejos tetraméricos de grandes subunidades transmembrana que rodean un poro canal de cationes central. Los elementos modulares son el dominio extracelular aminoterminal (ATD), el dominio extracelular de unión a ligando (LBD), el dominio transmembrana (TMD), y un dominio intracelular carboxilo terminal (CTD). La función del NMDAR requiere del ensamblaje de un heterotetrámero obligado consistiendo en 2 subunidades NR1, con ya sea dos subunidades NR2 (4 tipos A-D), o una combinación de las subunidades NR2 y NR3 (A o B)³.

La unión simultánea de glicina y glutamato activan el NMDAR que resultan en la apertura del canal llevando a un influjo de cationes (principalmente Ca⁺⁺), pero solo cuando una despolarización suficientemente fuerte está presente. Este

proceso de entrada dual (dependiente de ligando y de voltaje) inicia cascadas de transducción de señales y resulta en patrones de larga duración de modulación de fuerza sináptica. La señalización a través del NMDAR es crítico para la plasticidad sináptica dependiente de actividad, y la potenciación hipocampal a largo plazo que regula procesos como el aprendizaje y la memoria. ³

La reducción de la actividad NMDAR puede tener efectos dramáticos incluyendo cambios de comportamiento característicos de esquizofrenia. Los fármacos que bloquean el NMDAR pueden causar síntomas psicóticos que incluyen paranoia, alucinaciones, amnesia, discinesias y catalepsia.³

Los NMDAR son mediadores principales de excitotoxicidad, que pueden causar muerte neuronal por excesivo influjo de calcio. La disfunción de NMDAR ha sido implicada en una variedad de enfermedades como EVC, esquizofrenia, epilepsia, demencia, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington.³

Neuroinmunología.

La Encefalitis NMDAR se asocia a la producción de Anticuerpos IgG contra la subunidad NR1 del complejo NMDAR, los anticuerpos reconocen el dominio N terminal extracelular (Residuos de aminoácidos 25-380). La unión al NMDAR resulta en internalización mediada por anticuerpos. Los experimentos realizados en neuronas hipocampales de ratas con anticuerpos de pacientes mostraron que los anticuerpos específicamente disminuyeron las corrientes sinápticas mediadas por NMDAR. Además, la densidad de NMDAR se vio dramáticamente reducida en el hipocampo de las ratas infundidas con anticuerpos de los pacientes, similar al descenso observado en el hipocampo de los pacientes autopsiados. ⁴

Una disminución en la densidad de superficie de los NMDARs post sinápticos disminuye la función sináptica mediada por NMDAR resultando en déficits de aprendizaje, memoria, cognitivos y otros déficits de comportamiento, que son las principales características de la encefalitis NMDAR. ⁴

La internalización de NMDAR inducida por anticuerpos puede ser reversible, lo cual explica porque la mayoría de los pacientes se recuperan una vez que sus títulos de anticuerpos disminuyen tras la inmunoterapia. Sin embargo, en pacientes que

no responden a la inmunoterapia, pueden intervenir mecanismos patogénicos irreversibles, causando incapacidad permanente. ⁴

Manifestaciones clínicas:

En la mayoría de los pacientes el desarrollo y progresión de la encefalitis anti-NMDAR ocurre en estadios clínicos bien definidos.

70% de los pacientes desarrollarán una Fase prodrómica, con fiebre de bajo grado, malestar general, náusea y cefalea, que dura desde 5 días hasta 2 semanas ⁵.

Sin tratamiento, la enfermedad progresará a una Fase Psicótica caracterizada por bizarros cambios emocionales y de comportamiento, afección cognitiva, déficit de atención, problemas de memoria, disminución de la alerta del medio, miedo, paranoia, depresión, extendiéndose a psicosis con delirios y alucinaciones. Los pacientes con frecuencia desarrollan crisis convulsivas y son tratados por síntomas neurológicos. Sin embargo, los pacientes con encefalitis anti-NMDAR son frecuentemente refractarios a manejo anticonvulsivo estándar y deben hospitalizarse y vigilarse ⁶.

Conforme los pacientes se acercan a la Fase Catatónica, pueden mostrar disfunción autonómica, como pobre control de la presión arterial, arritmias, taquicardia, alteraciones de la respiración, e hipo o hipertermia. Movimientos faciales como automatismos estereotipados pueden ocurrir (succión, movimientos involuntarios de la mandíbula, apretar los dientes). Puede desarrollarse disfunción del habla y del lenguaje, que puede ser especialmente severo en los niños. ⁵

Debido a las alteraciones psicológicas, los pacientes requieren de supervisión constante a este punto, porque se encuentran en riesgo de lastimarse a ellos o a otros. La condición psiquiátrica del paciente generalmente fluctúa por días o semanas, pero empeora gradualmente antes de llegar al estado catatónico. Si el deterioro de las funciones autonómicas progresa puede causar la muerte, especialmente si los pacientes no son tratados adecuadamente o si no responden al tratamiento. ⁷

Los criterios diagnósticos existentes dependen demasiado en las pruebas de anticuerpos y la respuesta a la inmunoterapia, sin embargo la ausencia de anticuerpos no excluye la posibilidad diagnóstica y la respuesta a la inmunoterapia no está disponible al momento de la evaluación inicial, por lo que no son criterios prácticos para establecer un diagnóstico temprano, lo cual cobra importancia ya que de acuerdo con la evidencia publicada, el tratamiento temprano se asocia a un mejor pronóstico en los pacientes con EA. ¹

Graus F, et al. proponen un abordaje clínico para el diagnóstico de estas encefalitis enfocándose en los pacientes que presentan un inicio subagudo de déficits de memoria o alteraciones del estado mental, acompañados o no de otras

Cuadro 1. Criterios Diagnósticos para Encefalitis Anti NMDAR Propuestos por Graus F, et al ¹.

Probable encefalitis anti-NMDAR

3 de los siguientes:

1. Inicio rápido (<3 meses) de al menos 4 de los 6 siguientes grupos principales de síntomas:
 - a. Comportamiento anormal (psiquiátrico) o disfunción cognitiva
 - b. Disfunción del lenguaje (habla apresurado, reducción verbal, mutismo)
 - c. Convulsiones
 - d. Desórdenes del movimiento, discinesias o rigidez/posturas anormales
 - e. Disminución del nivel de conciencia
 - f. Disfunción autonómica o hipoventilación central
2. Al menos uno de los siguientes resultados:
 - a. EEG anormal (Actividad lenta difusa o focal o actividad desorganizada, actividad epiléptica, o cepillo delta extremo)
 - b. LCR con pleocitosis o bandas oligoclonales
3. Exclusión razonable de otros desórdenes

*El diagnóstico también se puede hacer en presencia de 3 de los grupos de síntomas acompañados de un teratoma ovárico.

Definitivo: La presencia de uno más de los 6 grupos principales de síntomas y Ac IgG Anti-GluN1, tras exclusión razonable de otros desórdenes.

- Pacientes con antecedente de encefalitis por VHS en las semanas previas pueden tener síntomas neurológicos inmunomediados de relapso (Encefalitis Post VHS)

manifestaciones neurológicas o sistémicas. Los criterios que proponen para el diagnóstico de Encefalitis Anti NMDAR se incluyen en el Cuadro 1.

Los pacientes deben ser examinados para descartar otras enfermedades que pueden imitar la encefalitis autoinmune y causar encefalopatía rápidamente progresiva, las cuales deben ser excluidas antes de la inmunoterapia. En la mayoría de los casos, una historia clínica detallada, examen neurológico y general completos, análisis de rutina de laboratorio, estudio citológico y citotímico de LCR y una Resonancia Magnética de encéfalo con secuencias de difusión permiten la exclusión razonable de otras etiologías.⁶

Los diagnósticos diferenciales más frecuentes son Virus Herpes Simple y otras Infecciones del CNS^{1,7}.

Es importante mencionar que el PCR para herpes simple en LCR puede ser negativo si se realiza muy pronto (Dentro de las primeras 24 horas), y esta prueba debe repetirse si la sospecha clínica es alta. Las alteraciones de estudios complementarios más frecuentemente halladas en la EA se observan en el cuadro 2^{6,7}.

Cuadro 2. Alteraciones más frecuentemente encontradas en estudios complementarios en pacientes Anti NMDAR ^{1, 6-11}.

Líquido Cefalorraquídeo.

- Pleocitosis 68-91%, bandas oligoclonales y elevación de niveles de proteínas dentro de los primeros pocos días del inicio de los síntomas neurológicos

Electroencefalograma

- 90% Sugiere encefalopatía difusa
- Enlentecimiento de ondas
- Actividad epiléptica
- Cepillo delta extremo 30%
 - Ritmos delta difusos de 1-3Hz con ráfagas rítmicas de actividad beta más rápida. (Puede estar asociado con una enfermedad más prolongada).
- Actividad delta rítmica generalizada con un estado epiléptico no convulsivo

Resonancia Magnética

- Hiperintensidad en T2FLAIR en lóbulos temporales mediales, cuerpo calloso o corteza cerebral ¹².

Jeannin-Mayer S, et al ⁸ recientemente describieron los patrones más frecuentemente hallados en este tipo de pacientes, encontrando Actividad Beta Excesiva (ABE) en 71%, Cepillo delta extremo (CDE) en 58% y actividad delta rítmica generalizada (ADRG) en 50% de los pacientes, así mismo se observó una progresión de estos patrones de la siguiente manera: La ABE aparece primero, seguida del CDE y después ADRG con un respectivo tiempo de aparición de 10, 16.5 y 21.5 días. La CDE fue más transitoria (duración media de 7 días) que otros

patrones (ABE duración media de 17días); mientras que la ADRG duró más tiempo (duración media de 29 días) ⁸.

En un análisis sistemático realizado en 27 publicaciones sobre descripciones de hallazgos de LCR en pacientes con encefalitis anti NMDAR se reportó en más del 50% pleocitosis, alrededor del 25% presentaron hiperproteíorraquia y más del 50% presentaron presencia de bandas oligoclonales, así mismo se encontró que cuando los pacientes cursan con presencia de bandas oligoclonales en casi todos esos pacientes se detectó pleocitosis concomitante ⁹.

Inicialmente descrita como una enfermedad paraneoplásica, se ha encontrado que algunos pacientes con EA cursan concomitantemente con alguna neoplasia, más frecuentemente de pulmón, mama o teratomas ováricos. En los pacientes con diagnóstico de alguna neoplasia está indicado como tratamiento la resección del mismo, así como la administración de Azatioprina, Micofenolato, Tacrolimus, Metotrexato en secuencia o en combinación. En ausencia de tumoración se recomienda iniciar con inmunoterapia de primera línea ^{1, 13, 14}.

La inmunoterapia para esta enfermedad consiste en Corticoesteroides parenterales más Inmunoglobulina intravenosa y/o Plasmaféresis como tratamientos de primera línea, en caso de no presentarse respuesta con dichas modalidades de tratamiento tras 10 días, se recurre a fármacos de segunda línea, como son el Rituximab y la Ciclofosfamida. Así mismo se ha descrito el uso de Bortezomib como tratamiento utilizado en algunos pacientes con EA con buenos resultados ^{1, 7, 13, 14}.

Aproximadamente 50% de los pacientes responden a la 1ª línea y el 50% restante requiere de una terapia de 2ª línea para alcanzar un resultado similar ^{15, 16}.

En los pacientes que presenta buena respuesta al tratamiento se deberá proporcionar cuidados de soporte y vigilancia tumoral. Los niveles de Anti-NMDAR en LCR y suero usualmente disminuyen cuando los pacientes presentan recuperación clínica substancial.

Gresa-Arribas et al ⁸ estudiaron la relación de los niveles séricos y en LCR de títulos de anticuerpos anti NMDAR y el pronóstico de los pacientes utilizando

inmunohistoquímica en cerebro de ratón, encontrando que los títulos de autoanticuerpos en LCR mejoraban en los pacientes con buen pronóstico, sin cambios significativos en los títulos séricos, mientras que en los pacientes con mal pronóstico los títulos séricos y de LCR no presentaron cambio alguno. Durante dicho estudio el análisis multivariado demostró que los pacientes con peor pronóstico y aquellos con la presencia de teratomas se asociaron con títulos más altos de anticuerpos séricos y en LCR. También observaron a nivel de LCR que el 57% de los pacientes con mejor pronóstico presentaron una reducción de dos o más diluciones de la primera a la segunda determinación de autoanticuerpos. Además, observaron que independientemente del pronóstico, los niveles séricos y en LCR de autoanticuerpos descendían paulatinamente durante el seguimiento ^{9, 17}.

Alrededor del 50% no presentan discapacidad a 24 meses, sin embargo, la recuperación funcional puede tomar hasta 2 años o más, sin regresar en todos los casos a los niveles cognitivos previos ni a la función motora previa a la EA. En una cohorte de 252 pacientes, 81% experimentaron una recuperación completa o casi completa (Rankin modificado de 1-2), 14 pacientes de esa cohorte murieron; se reportaron recurrencias en 20-30% de los pacientes, lo cual ocurrió más frecuentemente en los pacientes sin inmunoterapia^{17, 18}.

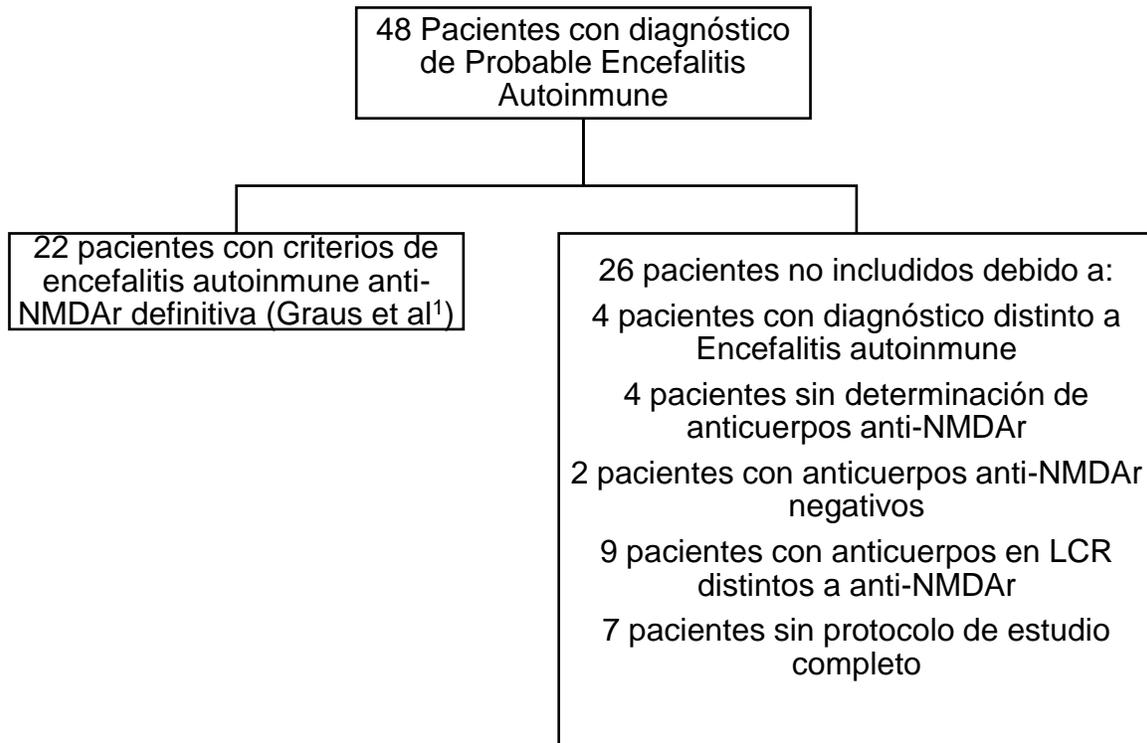
Las publicaciones nacionales se limitan a la descripción de las características clínicas y paraclínicas de la Encefalitis autoinmune en pacientes pediátricos, donde se describe una progresión clínica similar a la observada en los adultos, con síntomas prodrómicos seguidos de síntomas psiquiátricos o alteraciones del lenguaje, evolucionando posteriormente a crisis convulsivas y culminando en una fase catatónica ^{19, 20} a diferencia de la literatura internacional, que reporta que los pacientes pediátricos por lo general presentan más síntomas neurológicos y menos síntomas psiquiátricos a diferencia de lo que ocurre con los adultos ^{2, 15, 21}.

Objetivo: El objetivo de este trabajo fue llevar a cabo una descripción de las manifestaciones clínicas de las fases prodrómica, psicótica y catatónica de la enfermedad, así como las alteraciones paraclínicas que se presentan en la evolución de este padecimiento, con el fin de permitir una sospecha diagnóstica

que permita iniciar la inmunoterapia, así como permitir una mejor caracterización de la enfermedad, ya que no contamos con series a nivel nacional que reporten las características clínicas o paraclínicas de esta enfermedad en nuestra población.

Material y Métodos:

Estudio Cohorte retrospectiva. Los criterios de inclusión fueron: los pacientes con diagnóstico definitivo de Encefalitis autoinmune anti NMDAr de acuerdo con los criterios de Graus et al (n=22), que hayan sido atendidos entre los años 2015 y 2020 en los servicios de Neurología y Medicina Interna en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Antonio Fraga Mouret, de nacionalidad mexicana, de ambos géneros, con edad mayor a 16 años, con determinación positiva de anticuerpos anti NMDAr en líquido cefalorraquídeo, que cuenten con estudio citológico y citoquímico de líquido cefalorraquídeo. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con cuadro clínico compatible con EANMDAR sin determinación de anticuerpos anti NMDAr, con determinación negativa o con presencia de algún autoanticuerpo distinto de los NMDAr, pacientes con encefalitis virales ni las secundarias a enfermedades autoinmunes u otras vasculitis, así mismo tampoco se incluyó a aquellos que no contaban con análisis de líquido cefalorraquídeo ni a aquellos que hayan cursado con alguna otra patología que explique la sintomatología, durante la recolección de la información se eliminó a los pacientes en quienes durante su evolución o seguimiento se determinó un diagnóstico diferente de Encefalitis Autoinmune anti NMDAr. Debido a la poca incidencia de la enfermedad se incluyó a todos los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión. Se realizó una revisión de los censos de los servicios de Neurología y Medicina Interna desde Enero del 2015 hasta Enero del 2020 y se identificó a todos los pacientes listados con un diagnóstico de encefalitis autoinmune (n=48), de entre los cuales se eliminó a los pacientes que no contaban con determinación de anticuerpos anti NMDAR o que presentaban positividad a anticuerpos diferentes en líquido cefalorraquídeo o que cursaban con una entidad distinta a una encefalitis autoinmune, con un total de 22 expedientes que cumplían con los criterios de inclusión.



De todos los pacientes que reunieron criterios de inclusión se revisaron los expedientes clínicos, electrónicos, sistema de laboratorio institucional, sistema institucional de estudios de imagen y sistema de consulta externa institucional.

1. Expedientes clínicos y electrónicos: Se capturó en el instrumento de recolección (Anexo 3) la información demográfica (edad, género), fecha de ingreso a hospitalización, fecha de inicio de los síntomas, fecha de diagnóstico clínico y bioquímico, presencia de comorbilidades, presencia de neoplasia, síntomas prodrómicos, trastornos psiquiátricos, trastornos de lenguaje, memoria, sueño, movimiento, autonómicos, crisis convulsivas, así como otras manifestaciones clínicas y hallazgos relevantes de la exploración física y neurológica. También se incluyó la terapéutica empleada, la fecha de inicio de tratamiento, fecha de egreso de hospitalización, fecha de mejoría sintomática y número y características de las recaídas.
2. Sistema institucional de Laboratorio: A todos los pacientes se les tomó muestra sanguínea para Biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática y electrolitos séricos al ingreso. Citoquímico y

citológico de LCR, en especial las proteínas, celularidad. Autoanticuerpos séricos y de LCR: Para la determinación de los autoanticuerpos en líquido cefalorraquídeo se utilizó Western Blot mediante el proceso que se describe a continuación: Se extraen las proteínas de un fragmento de tejido neuronal de ratón, el cual será homogeneizado con 100mcg de buffer de lisis (Complete//RIPA (RadioImmunoPrecipitation Assay) Merck Millipore) con urea y posteriormente será centrifugado a 15,000 rpm a -4°C. Se obtiene el sobrenadante y se realiza 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% Beta-mercaptanol y se correrá en un gel de poliacrilamida a una concentración de 10%. Las proteínas se cargarán a una concentración de 70uL de muestra, 50uL de H2O destilada y 30uL de LB, obteniendo una concentración final de 150uL por alícuota, de la cual se toma únicamente 30uL de muestra por carga, realizando la electroforesis en gel de poliacrilamida al 10% a 85 volts por 2.30 horas. Se transfiere a una membrana de difloruro de polivinilo (PVDF) por medio de una cámara de transferencia semi húmeda, empleando 20 volts por 1 hora. Las uniones no específicas se bloquean incubando albumina bovina al 0.5% diluida en amortiguador PBS-Twen (Tris 50mM, pH 10.2, NaCl 350mM, PSMF 0.2mM) durante 1 hora. Se incuba por 24 horas con el LCR o Plasma correspondiente diluido 1:1,000. Se realizan tres lavados con PBS-Twen cada uno por 5 minutos y se aplica el anticuerpo secundario IgG anti-humano marcado con peroxidasa (1:5,000) por 2 horas, se realizan 3 lavados con PBS-Tween y uno sin Tween. Finalmente, las membranas se revelan con 3,3 diaminobenzidina (Sigma Fast, Sigma) y se visualizan con un fotodocumentador Gel Doc-x de Biorad.

3. Sistema institucional de Imagen: Imágenes por resonancia magnética en ponderaciones T1, T1+Gadolineo, T2 y T2 FLAIR, así como los reportes radiológicos de las mismas. Las imágenes fueron interpretadas por el

servicio de neurorradiología y un neurólogo clínico. Las imágenes fueron tomadas por un resonador magnético de GE Medical Systems.

4. Para la toma de electroencefalogramas se utilizó el electroencefalógrafo de marca Nicolet carefusion, Guaangdon, China; utilizando electrodos de superficie con el sistema internacional 10-20 se colocaron los mismos, con montaje longitudinal bipolar de 4 canales con una velocidad de 25mm/s.

Toda la información obtenida de los expedientes clínico y electrónico fue capturada en el instrumento de recolección de datos (Anexo 3) para posteriormente integrar una base de datos en Microsoft Office Excel, a partir de la cual se realizó el análisis estadístico descriptivo.

Resultados:

Se llevo a cabo la revisión de 48 expedientes clínicos con cuadro sugestivo a su ingreso o durante su evolución de Encefalitis autoinmune que reunieron criterios de inclusión, con un total de 22 pacientes, de los cuales 13 fueron mujeres (59%), 9 hombres (40.9%), con edad promedio de 31.6 años (18-66 años).

En promedio los pacientes requirieron de un total de 3.14 hospitalizaciones, los pacientes tardaron un promedio de 47.44 días desde el inicio de la sintomatología hasta su ingreso en la unidad y un promedio de 55.44 días desde el inicio de la sintomatología hasta que se estableció el diagnóstico clínico de encefalitis autoinmune, mientras que el tiempo promedio transcurrido desde la manifestación clínica inicial hasta la confirmación bioquímica por medio de la detección de anticuerpos anti NMDAR fue de 135.83 días (26-809 días). A su ingreso se realizó el diagnóstico clínico de 12 pacientes, el diagnóstico clínico de 1 paciente más se realizó 5 días previos a su ingreso a hospitalización, mientras que al resto de los pacientes se realizó el diagnóstico clínico en un promedio de 9.84 días posterior a su ingreso. En ninguno de los 22 pacientes se observó asociación con alguna neoplasia. Con respecto a comorbilidades y estados concomitantes, se encontraron presentes en 9 de los pacientes (40%), dentro de los cuales se encontraron dos embarazos de primer trimestre, fibromialgia, hipotiroidismo, entre otros (Tabla 2). Con respecto a antecedente de inmunizaciones recibidas previo al inicio de la sintomatología, 3 de los pacientes (13.6%) recibieron inmunización contra el virus de la influenza, en uno de los casos 30 días antes del inicio de los pródromos, mientras que en los otros dos no se reporta la fecha exacta de la administración de la vacuna, únicamente que temporalmente precedió al inicio de la sintomatología.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes con Encefalitis autoinmune anti-NMDAr

	n = 22 Media (Rango)
Género	
Mujeres (%)	13 (59%)
Hombres (%)	9 (40.9%)
Edad	31.6 años (18-66 años)

Hospitalizaciones	3.14 hospitalizaciones (1-11)
Tiempo X̄ (inicio síntomas hasta ingreso)	47.4 días (0-184)
Tiempo X̄ (inicio síntomas hasta diagnóstico clínico)	55.4 días (20-184)
Tiempo X̄ (inicio síntomas hasta confirmación Dx.)	135.83 días (26-809)
Tiempo X̄ (ingreso hasta realizarse el diagnóstico clínico)	9.84 días (0-95)
Immunización contra virus de influenza (3 meses previos a síntomas)	
•Sí (%)	3 (13.6%)
•No (%)	19 (86.3%)

Tabla 2. Comorbilidades y estados concomitantes en los pacientes con Encefalitis anti-NMDAr n=22 (%)

Embarazo de primer trimestre	2 (9%)
Artritis reumatoide	1 (4.5%)
Fibromialgia secundaria	1 (4.5%)
Espondilitis anquilosante	1 (4.5%)
Hipotiroidismo	1 (4.5%)
Hipertensión arterial sistémica	1 (4.5%)
Esteatosis hepática	1 (4.5%)
Sordera congénita	1 (4.5%)
Trastorno de ansiedad generalizada	1 (4.5%)
Infección por VIH	1 (4.5%)

Manifestaciones clínicas.

Con respecto a la fase prodrómica de la enfermedad, 18 pacientes (81.81%) presentaron síntomas prodrómicos, con un promedio de 50 días precediendo al primer síntoma neurológico de la enfermedad (Tabla 3), se encontró que hasta el 50% de estos pacientes presentaron cefalea como síntoma prodrómico, siendo esta descrita en el 55% de esos pacientes de carácter intenso, holocraneano y

con inicio súbito; segundo en frecuencia se presentó fiebre en 33% de los 18 pacientes que cursaron con pródromos.

Tabla 3. Síntomas prodrómicos en pacientes con Encefalitis anti-NMDAr n=22 (%)

Cefalea	9 (40.9%)
Fiebre	6 (27.2%)
Rinorrea	3 (13.6%)
Trastornos del estado de ánimo	3 (13.6%)
• Ansiedad	3 (13.6%)
• Angustia o temor	2 (9%)
• Depresión	1 (4.5%)
• Llanto fácil	1 (4.5%)
Mialgias	2 (9%)
Artralgias	2 (9%)
Náusea	2 (9%)
Vómito	2 (9%)
Somnolencia	1 (4.5%)
Risa patológica	1 (4.5%)
Debilidad generalizada	1 (4.5%)
Hipoestesia en cara, dorso y palma de las manos	1 (4.5%)
Parestesias en miembros pélvicos	1 (4.5%)
Tos	1 (4.5%)
Hipoacusia	1 (4.5%)

En las manifestaciones clínicas, el 77.2% de los pacientes cursaron con trastornos psiquiátricos, de los cuales 11 presentaron alucinaciones, 9 de los pacientes presentaron cambios de personalidad, entre los que se encontraron impulsividad, hipersexualidad, desinhibición y conducta errática y en tercer lugar se presentó con mayor frecuencia desorientación

Tabla 4. Trastornos psiquiátricos en pacientes con Encefalitis anti-NMDAr

n=22 (%)

Alucinaciones	11 (50%)
•Visuales	5 (22.7%)
•Auditivas	3 (13.6%)
•Visuales y Auditivas	2 (9%)
Cambios de personalidad	9 (40.9%)
Desorientación	7 (31.8%)
Agitación Psicomotriz	6 (27.2%)
Psicosis	5 (22.7%)
•Religiosidad	3 (13.6%)
•Ideas paranoides	2 (9%)
•Delirios	1 (4.5%)
•Culpa	1 (4.5%)
Agresividad	5 (22.7%)
•Autoagresión	1 (4.5%)
•Lenguaje agresivo	1 (4.5%)
Déficit de atención	4 (18.1%)
Miedo	4 (18.1%)
Depresión	2 (9%)
Errores del juicio	1 (4.5%)

En nuestra serie, 18 pacientes (81.81%) cursaron con crisis convulsivas, 3 de ellos con estatus epiléptico convulsivo y 15 de esos pacientes con crisis generalizadas tónico clónicas. Ocho de los pacientes presentaron en su evolución trastornos del estado de alerta, de los cuales 75% de ellos cursaron con letargo y 37.5% con estupor. Alteraciones cognitivas o de la memoria fueron observadas en 7 pacientes, siendo las dos alteraciones más frecuentes en este rubro el deterioro cognitivo y alteraciones de la memoria de trabajo y de la episódica.

Tabla 5. Crisis convulsivas en pacientes con encefalitis anti-NMDAr

n=22

Crisis generalizadas	15 (68.1%)
•Tónico clónicas	15 (68.1%)
Crisis focales sin alteración del estado de alerta	4 (18.1%)
•Tónicas	3 (13.6%)
•Oromandibular	1 (4.5%)
•Con generalización secundaria	1 (4.5%)
Estatus epiléptico	3 (13.6%)
•Convulsivo	3 (13.6%)
Crisis focales con alteración del estado de alerta	2 (9%)
•Tónico clónicas	1 (4.5%)
•Con generalización secundaria	1 (4.5%)

Tabla 6. Alteraciones del estado de alerta en pacientes con Encefalitis anti-NMDAr

n=22 (%)

Letargo	6 (27.2%)
Estupor	3 (13.6%)

Tabla 7. Alteraciones cognitivas o de la memoria en pacientes con Encefalitis anti-NMDAr

n=22(%)

Deterioro cognitivo	3 (13.6%)
Alteraciones de la memoria de trabajo	3 (13.6%)
Alteraciones de la memoria episódica	3 (13.6%)
Alteraciones de la memoria semántica	1 (4.5%)
Amnesia anterógrada	1 (4.5%)
Alteraciones de la abstracción	1 (4.5%)
Alteraciones visuoespaciales	1 (4.5%)
Amnesia disociativa	1 (4.5%)
Acalculia	1 (4.5%)

En cuanto a trastornos del movimiento, estos fueron encontrados en 15 pacientes (68.18%), siendo las alteraciones más frecuentes la catatonía, temblor de reposo y paratonía de las extremidades.

Tabla 8. Trastornos del movimiento en pacientes con encefalitis anti-NMDAR n=22 (%)

Catatonía	4 (18.1%)
Paratonía	4 (18.1%)
Temblor de reposo	4 (18.1%)
Rigidez de nuca	3 (13.6%)
Hipertonía	2 (9%)
Espasmos faciales	2 (9%)
Distonías	2 (9%)
Apraxia ideomotora ideatoria	1 (4.5%)
Temblor de intención	1 (4.5%)
Atetosis	1 (4.5%)
Movimiento coreiforme	1 (4.5%)
Movimientos orolinguales	1 (4.5%)
Fasciculaciones en la lengua	1 (4.5%)
Apraxia de vestido	1 (4.5%)
Temblor lingual	1 (4.5%)

Se encontró que 11 pacientes (50%) manifestaron trastornos del lenguaje como Disartria, lenguaje incomprensible, palilalia, mutismo, entre otros (Tabla 9). Con respecto a la disfunción autonómica, ésta solo se observó en 3 pacientes (13.6%), dos de ellos presentando taquicardia, uno de los cuales cursó con taquicardia supraventricular, y el otro de ellos con bradicardia, así mismo se observó hipertensión, diaforesis e hipertermia como manifestaciones autonómicas. Los trastornos del sueño fueron parte del padecimiento en 8 pacientes (36.3%) (Tabla 10). Además de las manifestaciones clínicas clasificadas en los grupos previamente descritos, se encontraron en menor cantidad otros signos y síntomas durante la enfermedad que se recogen en la Tabla 12.

Tabla 9. Trastornos del Lenguaje en pacientes con encefalitis anti-NMDAr

n=22 (%)

Lenguaje Incoherente	4 (18.1%)
Disartria	2 (13.6%)
Alteraciones de la semántica	2 (13.6%)
Mutismo	2 (13.6%)
Palilalia	1 (4.5%)
Lenguaje incomprensible	1 (4.5%)
Repetición de palabras	1 (4.5%)
Disminución de la fluencia	1 (4.5%)
Alteraciones del contenido	1 (4.5%)
Lenguaje tangencial	1 (4.5%)
Ensalada de palabras	1 (4.5%)

Tabla 10. Disfunción autonómica en pacientes con Encefalitis anti-NMDAr

n=22 (%)

Taquicardia	2 (9%)
Taquicardia supraventricular	1 (4.5%)
Bradycardia	1 (4.5%)
Hipertensión	1 (4.5%)
Hipertermia	1 (4.5%)
Diaforesis	1 (4.5%)

Tabla 11. Trastornos del sueño en pacientes con encefalitis anti-NMDAr

n=22 (%)

Somnolencia diurna	5 (22.7%)
Insomnio de conciliación	4 (18.1%)
Inversión del ciclo sueño-vigilia	2 (9%)

Tabla 12. Otras manifestaciones encontradas en los pacientes con encefalitis anti-NMDAR n=2 (%)

Fiebre	4 (18.1%)
Amaurosis de ojo derecho	1 (4.5%)
Bradipsiquia	1 (4.5%)
Hiperemia conjuntival bilateral	1 (4.5%)
Fotofobia	1 (4.5%)
Cefalea holocraneana	1 (4.5%)
Polineuropatía en guantes y calcetas cortos	1 (4.5%)

Paraclínicos.

Estudios de imagen. Resonancia magnética:

Se realizó resonancia magnética a 18 pacientes, de los cuales en 5 no se encontraron alteraciones, en 9 se encontraron lesiones hiperintensas, principalmente en lóbulos temporales, seguido de lóbulos parietales (Tabla 13).

Tabla 13. Hallazgos en Resonancia Magnética en pacientes con encefalitis anti-NMDAR n=18 (%)

Sin alteraciones	5 (27.7%)
Hiperintensidad en T2 y T2 FLAIR	
•Lóbulo temporal bilateral	6 (33.3%)
•Lóbulo temporal derecho	1 (5.5%)
•Lóbulo Parietal Izquierdo	1 (5.5%)
•Lóbulo Parietal derecho	3 (16.6%)
•Lóbulo Parietal Bilateral	1 (5.5%)
•Lóbulo Frontal Izquierdo	1 (5.5%)
•Lóbulo Frontal derecho	2 (11.1%)
•Lóbulo Frontal Bilateral	1 (5.5%)
•Tálamo izquierdo	1 (5.5%)
•Núcleo caudado bilateral	1 (5.5%)
Hallazgos compatibles con microangiopatía	2 (11.1%)

Atrofia cortico subcortical de predominio frontal	1 (5.5%)
Esclerosis mesial temporal	1 (5.5%)

A 20 de los pacientes se le realizó electroencefalograma durante el curso de la enfermedad, tomado 31.35 días después del ingreso a la unidad en promedio y 73 días después del inicio de la sintomatología en promedio, encontrando con mayor frecuencia actividad lenta focal (hasta en 50% de los pacientes), seguida de actividad epileptiforme en 25% de los pacientes, en los registros electroencefalográficos no se encontró en ninguno de los pacientes el patrón "Cepillo Delta Extremo". (Tabla 14).

Tabla 14. Alteraciones electroencefalográficas en pacientes con Encefalitis anti-NMDAr n=20 (%)

Actividad lenta focal	10 (50%)
Actividad epileptiforme	5 (25%)
Onda punta lenta	3 (15%)
Actividad lenta difusa	2 (10%)
Polipuntas	2 (10%)
Actividad delta rítmica	1 (5%)
Ondas trifásicas con disminución de voltaje	1 (5%)
Sin alteraciones	1 (5%)

En el líquido cefalorraquídeo la alteración más frecuente fue la hiperproteínorraquia, presente en el 36.3% de los pacientes, solo uno de los pacientes presentó pleocitosis, con predominio de mononucleares (Tabla 15).

En promedio el estudio de Líquido cefalorraquídeo se realizó 102.1 días después del inicio de la sintomatología y 93.19 días después de su ingreso a la unidad.

Tabla 15. Hallazgos en Líquido cefalorraquídeo en pacientes con encefalitis anti-NMDAr n=22 (%)

Aspecto Incoloro, transparente	20 (100%)
Pleocitosis	1 (4.5%)

Hiperproteíorraquia	8 (36.3%)
Proteínas. Media (rango)	43.06 mg/dL (0.004-128)
Glucosa. Media (rango)	61.25 mg/dL (33-93)
Cloro. Media (rango)	127.07 mEq/dL (120-137.2)
LDH. Media (rango)	69.32 UI/L (0.1-903)
Celularidad. Media (rango)	4.54 células/uL (0-90)
Eritrocitos. Media (rango)	14.77 eritrocitos/uL (0-100)
Polimorfonucleares. Media (rango)	0% (0-5)
Mononucleares. Media (rango)	4% (0-95)

Se realizó determinación de anticuerpos antinucleares en suero con los hallazgos descritos en la Tabla 16. Se realizó determinación de Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) en suero a 12 pacientes, encontrando únicamente en uno de ellos un título de 1:40 con un patrón perinuclear. Así mismo, en la determinación de niveles de Anticuerpos anti-DNA de doble cadena en suero se reportó una media de 38.31 entre los 12 pacientes en quienes se realizó dicha determinación, sin presentar en ningún caso positividad. Con respecto a la determinación de anticuerpos anti NMDAr en suero, ésta se llevó a cabo en 11 pacientes, en los cuales se obtuvo positividad a los mismos, así mismo en uno de los pacientes se reportó positividad a anticuerpos anti GABABr.

Tabla 16. Anticuerpos antinucleares (ANAs) en suero presentes en pacientes con Encefalitis autoinmune anti-NMDAr n=18 (%)

Negativo	9 (50%)
1:80 Moteado fino	3 (16.6%)
1:80 homogéneo	2 (11.1%)
1:40 moteado grueso	1 (5.5%)
1:40 no define patrón	1 (5.5%)
1:80 Patrón no descrito	1 (5.5%)
1:640 moteado discreto anticentrómero	1 (5.5%)

A nivel de líquido cefalorraquídeo se realizó determinación de anticuerpos antinucleares en 4 pacientes, únicamente un paciente presentó un resultado positivo, con un patrón de moteado fino.

Con respecto a la detección de anticuerpos anti NMDAr por medio de Western Blot, ésta resultó positiva en los 22 pacientes, dado que era criterio de inclusión; así mismo se encontró positividad para anticuerpos anti-GAD en uno de los pacientes.

Al ingreso de los pacientes a la unidad las alteraciones de laboratorio más frecuentes fueron linfopenia en un 68.1%, hiperglucemia en un 45.4%, elevación de la ALT en un 36.3%, anemia grado 1 en un 31.8% e hipoalbuminemia en 31.8%, el resto de alteraciones se describe en la tabla 18.

Tabla 17. Valores de Laboratorio al ingreso de los pacientes con Encefalitis anti-NMDAr n=22
media(rango)

Hemoglobina (g/dL)	12.92 (8.4-17.5)
Leucocitos (células/ml)	8,959 (3,500-16,800)
Neutrófilos (células/ml)	6,926.77 (1,981-14,683)
Linfocitos (células/ml)	1,277 (430-2594)
Monocitos (células/ml)	454.66 (159-1058)
Eosinófilos (células/ml)	181.92 (0-1063)
Plaquetas (células/ml)	291,136.36 (156,000-447,000)
Glucosa (mg/dl)	99.68 (62-147)
Creatinina (mg/dL)	0.71 (0.16-1.4)
DHL (UI/L)	325.12 (107-662)
ALT (UI/L)	43.8 (6-126)
AST (UI/L)	41.45 (11-137)
BT (mg/dL)	0.55 (0.21-1.2)
Sodio (mEq/L)	137.81 (130.3-149)
Potasio (mEq/L)	3.99 (2.9-4.7)
Cloro (mEq/L)	102.4 (94.6-115.1)
Albumina (g/dL)	3.48 (2.6-4.6)

Tabla 18. Alteraciones encontradas en los pacientes con N=22 (%)
encefalitis anti-NMDAr a su ingreso

Linfopenia	15 (68.1%)
Hiperglucemia	10 (45.4%)
ALT elevada	8 (36.3%)
Anemia grado 1	7 (31.8%)
Hipoalbuminemia	7 (31.8%)
Hiponatremia	6 (27.2%)
Neutrofilia	5 (22.7%)
AST elevada	5 (22.7%)
Leucocitosis	4 (18.1%)
DHL elevada	4 (18.1%)
Hipokalemia	3 (13.6%)
Anemia grado 2	2 (9%)
Hipernatremia	2 (9%)
Creatinina elevada	2 (9%)
Linfocitosis	1 (4.5%)
Monocitosis	1 (4.5%)
Eosinofilia	1 (4.5%)
Leucopenia	1 (4.5%)

El tratamiento se inició en la mayoría de los casos al contar con la sospecha (al efectuarse el diagnóstico clínico) de la enfermedad, con una media de 58.94 días desde el inicio de la sintomatología hasta el inicio del tratamiento de primera línea, con un promedio de 16.42 días posteriores a su ingreso a la unidad y una media de 5.64 días desde que se realiza el diagnóstico clínico, aproximadamente 21.61 días en promedio antes de contar con el resultado de la determinación de autoanticuerpos en LCR. Con respecto a la evolución posterior al inicio del tratamiento, se encontró una media de 35.6 días después del inicio del tratamiento hasta presentarse mejoría clínica en el paciente. El tratamiento con glucocorticoides (pulsos de metilprednisolona 1g/día/5 días) fue utilizado en 15 pacientes, para los cuales en 14 de ellos fue utilizado como terapia de primera línea y en uno de ellos como parte del tratamiento de segunda línea. La terapia de

recambio plasmático fue utilizada en 5 pacientes, como tratamiento de primera línea en 2 de ellos, como segunda línea en uno de ellos y como tercera línea en 2 más. El tratamiento con inmunoglobulina humana (0.4 g/Kg/día por 5 días) se indicó en 17 pacientes, en 13 como primera línea y en los 4 restantes como terapia de segunda línea. Se administró Rituximab 1 g IV en 6 pacientes, 1 de ellos lo recibió como tratamiento de primera línea, 2 de ellos como segunda línea y 3 de los pacientes como terapia de tercera línea. Por último, la ciclofosfamida en bolos intravenosos 1gl IV dosis inicial fue utilizada en 4 pacientes, dos como tratamiento de primera línea y en los otros dos fue utilizado como terapia de segunda línea. 12 pacientes únicamente requirieron de tratamiento de primera línea, los 10 restantes recibieron tratamiento de segunda línea y de ellos solo 5 requirieron terapia de tercera línea. Dado que no se detectó ninguna neoplasia en los pacientes estudiados, ninguno de ellos requirió de tratamiento quirúrgico, radioterapia o quimioterapia.

Tabla 19. Tratamiento de Primera Línea instaurado en pacientes con Encefalitis anti-NMDAr n=22 (%)

Inmunoglobulina	7 (31.8%)
Corticosteroides + Inmunoglobulina	6 (27.2%)
Corticosteroides	4 (18.1%)
Corticosteroides + Ciclofosfamida	2 (9%)
Corticosteroides + Plasmaféresis	1 (4.5%)
Corticosteroides + Rituximab	1 (4.5%)
Plasmaféresis	1 (4.5%)

Tabla 20. Tratamiento de Segunda Línea instaurado en pacientes con Encefalitis anti-NMDAr n=22 (%)

Inmunoglobulina	4 (18.1%)
Ciclofosfamida	2 (9%)
Rituximab	2 (9%)

Corticosteroides	1 (4.5%)
Plasmaféresis	1 (4.5%)

Tabla 21. Tratamiento de Tercera Línea en pacientes con encefalitis anti-NMDAr n=22 (%)

Rituximab	3 (13.6%)
Plasmaféresis	2 (9%)

La media de días de hospitalización fue de 30.8 días y solo dos pacientes requirieron de tratamiento en una unidad de cuidados intensivos. Se presentó la defunción de uno de los pacientes durante su hospitalización secundaria a neumonía asociada a la ventilación mecánica. El promedio de meses que se ha dado seguimiento a los pacientes posterior a ser egresados es de 12 meses. Dentro de dicho seguimiento se han presentado recaídas en 8 (36.3%) pacientes, 6 de ellos con un episodio y los 2 restantes con 2 recaídas. Las manifestaciones clínicas que caracterizaron dichas recaídas se muestran en la Tabla 22.

Tabla 22. Manifestaciones clínicas de Encefalitis autoinmune durante las recaídas de los pacientes n=8 (%)

Síntomas neuropsiquiátricos	5 (62.5%)
Crisis convulsivas	3 (37.5%)
Cefalea	2 (25%)
Alteraciones de la memoria	1 (12.5%)
Trastornos motores	1 (12.5%)
Trastornos sensitivos	1 (12.5%)
Trastornos autonómicos	1 (12.5%)

El tiempo promedio desde el inicio de la sintomatología y desde el ingreso del paciente a la unidad hospitalaria hasta la mejoría sintomática fue de 114.55 y 47.8 días respectivamente.

En la tabla 23 se muestran las alteraciones que se presentaron de manera más frecuente durante el curso de la enfermedad

Tabla 23. Síntomas más frecuentes presentados durante la evolución de la enfermedad en los pacientes con Encefalitis anti-NMDAr n=22 (%)

Crisis convulsivas	18 (81.8%)
Alucinaciones	11 (50%)
Cambios de personalidad	9 (40.9%)
Cefalea	9 (40.9%)
Desorientación	7 (31.8%)

Discusión.

Las encefalitis autoinmune anti-NMDAr es una enfermedad heterogénea que se describió hace 15 años²², con un número creciente de publicaciones que han permitido realizar una descripción integral del cuadro clínico y las alteraciones en las pruebas de diagnóstico complementarias. En el caso de nuestra población estudiada (en este centro de referencia) al compararla con el resto de la literatura corroboramos las 3 fases de la enfermedad, con una fase prodrómica que se presenta hasta 50 días en promedio antes del inicio de los síntomas neuropsiquiátricos, si bien la cefalea se describe en el resto de las series ^{4, 6, 15, 23} no se menciona una incidencia tan elevada como la reportada por nuestra serie (50%). Las crisis convulsivas y los trastornos neuropsiquiátricos fueron los más frecuentes durante la evolución, del mismo modo que lo reportado en la literatura internacional ^{4, 5, 15, 23}, las cuales se presentan en la fase psicótica de la enfermedad. En las series previamente publicadas^{1, 6, 15, 23} se reporta que la fase catatónica cursa con trastornos autonómicos; sin embargo, nuestros pacientes tendían a presentar la disautonomía en etapas tempranas de la enfermedad, sin asociación con catatonía.

En el caso de nuestra población encontramos una diferencia en la frecuencia de presentación entre hombres y mujeres, ya que publicaciones norteamericanas reportan un predominio de presentación en el género femenino, con una relación 4:1⁶, así mismo el rango de edad a la que se presentan los primeros síntomas coincide con lo reportado a nivel mundial, siendo principalmente adultos jóvenes los afectados⁶. A diferencia de lo reportado a nivel internacional (Hasta 22.1% en algunas publicaciones ¹⁸), en ninguno de los 22 pacientes seleccionados se encontró evidencia de alguna neoplasia y solo el 40% de ellos cursaba con alguna otra enfermedad o estado concomitante (dos de las pacientes cursaban con un embarazo del primer trimestre) y únicamente dos de ellos (9%) cursaba con alguna enfermedad autoinmune concomitante artritis reumatoide y espondilitis y otra con hipotiroidismo primario que sugiere la poliautoinmунidad en estos pacientes. Se ha encontrado asociación entre algunas enfermedades del sistema nervioso y el antecedente de vacunación contra el virus de influenza (como es el caso del síndrome de Guillain Barre y la encefalomiелitis diseminada aguda), así

mismo, en la experiencia reportada por Dalmau et al ¹⁵ se menciona que dos de los pacientes de su serie presentaron la sintomatología posterior a administración de dicha vacuna, por lo que el hallazgo de que a 13.6% (3) de los pacientes en nuestra serie se les administró dicha vacuna previo al inicio de la sintomatología deberá suscitar estudios que investiguen si esa asociación temporal es significativa y sugiere que debe ser un antecedente que debe ser interrogado al valorar a pacientes en los que se sospeche esta enfermedad. Lo anterior sugiere que la vacuna contra el virus de influenza puede actuar como un disparador de encefalitis autoinmune anti-NMDAr en pacientes con predisposición genética, situación que ha sido sospechada en publicaciones previas^{24, 25}, del mismo modo que otras vacunas han sido reportadas en la literatura como es el caso del refuerzo de vacuna TDaP²⁶, se requiere de más estudios que permitan desarrollar dicha asociación entre distintas inmunizaciones y el desarrollo de encefalitis anti-NMDAr ²⁴.

Con respecto a las manifestaciones clínicas de nuestros pacientes se presentó una fase prodrómica en 81.8% de nuestros pacientes, cifra que coincide con lo reportado por el rango de 48-86% de los pacientes de la literatura mundial³, difiriendo del resto de las series en que el síntoma más frecuentemente reportado en nuestra unidad fue cefalea, hasta en un 50% de los pacientes que cursaron con síntomas prodrómicos, siendo ésta descrita con más frecuencia de carácter pulsátil, holocraneana, intensa y por lo general de inicio súbito, seguida de fiebre, rinorrea y trastornos del estado de ánimo, siendo el más frecuente ansiedad ^{5, 15}.

Esto cobra importancia dado que sintomatología neuropsiquiátrica precedida por un episodio de cefalea intensa holocraneana puede aumentar la sospecha de esta entidad clínica al considerar el diagnóstico diferencial entre las patologías orgánicas que pueden condicionar trastornos psiquiátricos. Con respecto a las manifestaciones clínicas, encontramos similitud con lo reportado por otras series ^{5, 15, 23}, siendo ésta el orden de aparición de síntomas, encontrándose con más frecuencia que la primera manifestación neurológica eran los trastornos psiquiátricos, seguidos de crisis convulsivas u otra manifestación neurológica, más frecuentemente trastornos del movimiento. Lo anterior muestra que un porcentaje importante de estos pacientes jóvenes cursan con trastornos

psiquiátricos y que son vistos por primera vez en hospitales psiquiátricos y debe alertar a los clínicos a la búsqueda de encefalitis anti-NMDAr²⁷.

Otra manifestación clínica frecuente fueron las crisis convulsivas así mismo la manifestación más prevalente y que se presentó con más frecuencia durante la evolución de la enfermedad fueron las crisis convulsivas, siendo éstas el motivo de ingreso al hospital en la mayoría de los casos, presentándose en un 81.8% de los pacientes, lo cual coincide con lo reportado en el resto de publicaciones que reportan un 76-77%^{6, 15}. Por lo que pacientes con crisis convulsivas de inicio tardío asociadas a trastornos psiquiátricos deberán levantar la sospecha de una encefalitis anti-NMDAr.

Cabe mencionar que en las descripciones realizadas previamente la disautonomía es una de las últimas fases de la enfermedad y se asocia con mal pronóstico, siendo las dos manifestaciones más frecuentemente reportadas taquicardia e hipoventilación^{1, 5, 15, 23}, en nuestra serie la disautonomía solo se presentó en 3 casos (13.6%) con alteraciones de la frecuencia cardiaca e hipertermia, sin observarse alteraciones respiratorias en ninguno de ellos, así mismo ninguno de los pacientes que presentó dicha alteración evolucionó a hipoventilación ni a muerte, así mismo, los trastornos autonómicos observados en nuestros pacientes se presentaron en etapas tempranas de la enfermedad, reportadas desde su ingreso a hospitalización.

A pesar de que los criterios diagnósticos propuestos por Graus et al¹ no requieren de alteraciones en la resonancia magnética, se ha reportado que con frecuencia se encuentran alteraciones que, dado que puede realizarse al poco tiempo del ingreso del paciente al hospital, puede apoyar el diagnóstico cuando aún no se cuenta con la determinación de anticuerpos, por lo que se revisaron las resonancias magnéticas que fueron realizadas a 18 de los pacientes seleccionados, encontrándose en 33.3% de ellos hiperintensidades bilaterales en el lóbulo temporal bilateral en las secuencias T2 y T2 FLAIR, lo cual es compatible con el resto de publicaciones^{1, 5, 12, 15} que reportan, si bien no en gran medida²⁸, lesiones hiperintensas en T2 FLAIR en la región medial de los lóbulos temporales, en el cuerpo calloso y en la corteza cerebral; se describe en la literatura que

puede no encontrarse alteración alguna por medio de este estudio de imagen ^{6, 12, 15} (siendo este el caso en 27.7% de nuestros pacientes), pero es una de las herramientas que pueden ayudarnos a descartar otras etiologías como parte del abordaje de ésta clase de pacientes

El estudio electroencefalográfico es una herramienta muy importante dado que se ha descrito una relación pronóstica entre algunas alteraciones (como el Cepillo Delta Extremo), que se asocia a mal pronóstico^{10, 21}. En 4 de los 20 pacientes a los que se realizó electroencefalograma no se observan las alteraciones descritas recientemente por Jeaninn-Mayer S⁸ como la actividad beta excesiva ni el cepillo delta extremo descrito por Schmitt SE¹⁰, únicamente la Actividad delta rítmica generalizada en uno de los pacientes estudiados. En uno de los pacientes no se encontraron alteraciones electroencefalográficas, mientras que dos cursaron con polipuntas, uno en región frontal y otro de manera diseminada; un paciente más presentó ondas trifásicas con disminución de voltaje en región parietoccipitotemporal bilateral. En los 16 pacientes restantes se encontró predominantemente Actividad lenta focal (50%), seguido de actividad epileptiforme en un 25%. La literatura internacional reporta hallazgos compatibles con encefalopatía difusa hasta en un 90%^{1, 8}, así mismo reporta enlentecimiento de ondas³⁰ y actividad epiléptica^{6, 28, 29}, encontrándose también en nuestra población. Con respecto a los patrones descritos por Schmitt¹⁰ y Jeannin-Mayer⁸, su ausencia reduce la utilidad de este estudio en pacientes con encefalitis autoinmune de esta región hasta no contar con más información acerca de los hallazgos manifestados con mayor prevalencia en nuestra población.

Se esperaban hallazgos en líquido cefalorraquídeo similares a las descripciones realizadas previamente, sin embargo, solo se observó pleocitosis en uno de los pacientes, alteración que ha sido la más frecuentemente reportada a nivel internacional ^{1, 6, 9}; se encuentra un 36.3% de hiperproteíorraquia, que en otras series tiende a encontrarse con más frecuencia^{6, 9, 15}. Con respecto a los anticuerpos en líquido cefalorraquídeo, los 22 pacientes presentaron positividad a la determinación de anticuerpos anti receptor NMDA, uno de los pacientes presentó positividad a anticuerpos anti GAD y otro más presentó anticuerpos antinucleares.

Del mismo modo y utilizando la misma técnica de Western Blot, se realizó determinación de autoanticuerpos anti NMDAr en suero de los pacientes, encontrándose positivos en 11 pacientes, hasta el momento las publicaciones sobre el tema no han demostrado un papel patogénico de los anticuerpos anti NMDAr en suero¹⁷, así mismo tampoco existe evidencia de que tengan utilidad en el diagnóstico de la enfermedad, ya que no todos los pacientes con la misma presentarán estos autoanticuerpos en sangre periférica, en nuestro caso solo se encontraron en el 50% de los pacientes estudiados.

Es de mencionar que tres de las alteraciones en laboratorio más frecuentemente encontradas en los pacientes son alteraciones comúnmente encontradas en otras enfermedades de etiología autoinmune, como son la anemia (probablemente secundaria a inflamación crónica), hipoalbuminemia (marcador de inflamación) y linfopenia (encontrada en la mayoría de las enfermedades autoinmunes), por lo que confirmamos que la encefalitis autoinmune asociada a anticuerpos anti NMDAr es una enfermedad sistémica, con afección predominantemente en el sistema nervioso central, pero que cursa con un proceso de inflamación sistémica secundaria a la autoinmunidad que condiciona síntomas prodrómicos y alteraciones bioquímicas como las ya descritas.

Con respecto al tratamiento implementado, la literatura reporta que alrededor del 50% de los pacientes responden al tratamiento de primera línea ⁴, siendo esta una combinación de corticoesteroide con plasmaféresis o inmunoglobulina ^{4, 6, 15, 16, 28} mientras que el 50% restante requieren de tratamiento de segunda línea con Ciclofosfamida o Rituximab ^{4, 15}. En el caso de nuestra unidad, se indicó tratamiento de primera línea con monoterapia a base de corticosteroides en 18.1% de los pacientes, plasmaféresis en monoterapia en 4.5% e inmunoglobulina en 31.8% de los pacientes, mientras que el 45.7% restante recibieron tratamiento combinado a base de un corticoesteroide más inmunoglobulina, ciclofosfamida, plasmaféresis o Rituximab. El 54% de los pacientes no requirieron de tratamiento de segunda línea, mientras que el 45% restante requirió de monoterapia de segunda línea a base de Ciclofosfamida, Rituximab, Inmunoglobulina, Plasmaféresis o Corticosteroides. De este último grupo, el 50% requirió de terapia de tercera línea, con Rituximab o Plasmaféresis,

con lo cual encontramos una tasa de respuesta similar a la reportada por la literatura internacional ⁴.

Limitaciones del estudio.

La principal limitación es que se trata de un estudio retrospectivo, así como el tamaño de la muestra y que se realizó en un tercer nivel de atención con servicios de Neurología y Medicina Interna de referencia, por lo que no pueden generalizarse para otras unidades médicas o centros hospitalarios.

Conclusiones.

En este estudio las manifestaciones neurológicas más frecuentes fueron una fase prodrómica con cefalea, seguida de manifestaciones psiquiátricas y crisis convulsivas.

Las manifestaciones de laboratorio más frecuentes fueron linfopenia, anemia, hipoalbuminemia e hiperglucemia, mientras que los hallazgos en LCR fue hiperproteinorraquia.

En los estudios de gabinete destacan en la resonancia magnética lesiones hiperintensas de localización extratemporal y en electroencefalograma actividad lenta focal.

Referencias

1. Graus F, et al. A Clinical Approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* (2016)15:391-404
2. Leopold F, et al. Autoimmune encephalopathies. *Ann N Y Acad Sci* 2015;1338:94-114
3. Miya K, et al. Anti-NMDAR Autoimmune Encephalitis. *Brain & Development* (2014)36:645-652
4. Varley J, et al. Autoantibody-mediated diseases of the CNS: Structure, dysfunction and therapy. *Neuropharmacology* (2018)132:71-82
5. Honnorat J, Plazat LO. Autoimmune Encephalitis and Psychiatric Disorders. *Revue Neurologique* (2018)174:228-236
6. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med* (2018)378:840-51
7. Lazar-Molnar E, Tebo AE. Autoimmune NMDA Receptor Encephalitis. *Clinica Chimica Acta* (2015)438:90-97
8. Jeannin-Mayer S, et al. EEG Analysis in Anti-NMDA Receptor Encephalitis: Description of Typical Patterns. *Clinical Neurophysiology* (2019) 130:289-296.
9. Blinder T, Lewerenz J. Cerebrospinal Fluid Findings in Patients with Autoimmune Encephalitis A Systematic Analysis. *Front Neurol* (2019) 10:804;1-13
10. Schmitt SE, et al. Extreme delta brush: A unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor Encephalitis. *Neurology* 79(11), 1094-1100
11. Freund B, et al. A review of EEG in anti.NMDA receptor encephalitis. *J Neuroimmunol* (2019);332:64-68
12. Heine J, et al. Imaging of autoimmune encephalitis - Relevance for clinical practice and hippocampal function. *Neuroscience* 2015; 309: 68–83
13. Bartolini L, et al. Differences in treatment of anti-NMDA receptor encephalitis: results of a worldwide survey. *J Neurol* 2017;264(4):647-653

14. Wang, H. Efficacies of treatments for anti-NMDA receptor encephalitis *Front Biosci* (2016);21:651-63
15. Dalmau J, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011;10:63-74
16. Gabilondo I, et al. Analysis of relapses in anti-NMDAR encephalitis. *Neurology* 2011;77:996–9
17. Gresa-Arribas N, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2014;13:167–77
18. Broadley J, et al. Prognosticating Autoimmune Encephalitis: A Systematic Review. *J Autoimm* 96(2019);24-34
19. Garcia-Beristáin JC, et al. Encefalitis autoinmune en pediatría. *Acta Pediatr Mex* 2017 Jul;38(4):274-279
20. González-Latapí P, et al. Encefalitis por anticuerpos anti-NMDAR: Reporte de un caso. *Gaceta Médica de México*. 2014;150:348-51
21. Titulaer MJ, 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. Vitaliani R, et al. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2005; 58: 594-604
23. Irani SR, et al. NMDA Antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain* 2010;133:1655-67
24. Baltagi SA, et al. Neurological sequelae of 2009 influenza A(H1N1) in children: a case series observed during a pandemic. *Pediatr Crit Care Med* 2010;11:179-84
25. Wang H. Anti-NMDA receptor encephalitis and vaccination. *Int J Mol Sci* (2017);18:1
26. Hofman C, et al. Anti.NMDA receptos encephalitis after Tdap-IPV booster vaccination: cause or coincidence? *J Neurol* 2011 258(3):500-1

27. Varvat J, et al. Acute psychiatric syndrome leading young patients to ICU: consider anti-NMDA-receptor antibodies. *Anaesth Intensive Care* 2010;38:748-750
28. Viaccoz A, et al. Clinical specificities of adult male patients with NMDA receptor antibodies encephalitis. *Neurology* 2014;82:556-63
29. Dalmau J, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2018;7(12):1091-1098
30. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, et al. Interobserver Agreement for the Assessment of Handicap in Stroke Patients. *Stroke* 1988 May;19(5):604-7

ANEXOS.

Anexo 1. Escala de Rankin Modificada³⁰

Grado	Descripción
0	Sin síntomas
1	Sin discapacidad significativa a pesar de los síntomas: Puede llevar a cabo sus tareas y actividades habituales
2	Discapacidad Ligera: Incapaz de llevar a cabo las actividades previas, pero capaz de cubrir sus propias necesidades sin ayuda
3	Discapacidad Moderada: Requiriendo de algo de ayuda, pero puede caminar sin asistencia
4	Discapacidad Moderadamente severa: Incapaz de caminar sin asistencia, incapaz de atender las propias necesidades biológicas sin ayuda
5	Discapacidad Severa: Postrado en cama, incontinente, requiriendo de cuidado y atención constante.

Van Swieten JC, Koudstaal PJ, et al. Interobserver Agreement for the Assessment of Handicap in Stroke Patients. Stroke 1988 May;19(5):604-7.

Anexo 2. Criterios de Graus et al. Para el diagnóstico de Encefalitis autoinmune anti-NMDA ¹

Probable encefalitis anti-NMDAR

3 de los siguientes:

1. Inicio rápido (<3 meses) de al menos 4 de los 6 siguientes grupos principales de síntomas:

- a. Comportamiento anormal (psiquiátrico) o disfunción cognitiva
- b. Disfunción del lenguaje (habla apresurado, reducción verbal, mutismo)
- c. Convulsiones
- d. Desórdenes del movimiento, discinesias o rigidez/posturas anormales
- e. Disminución del nivel de conciencia
- f. Disfunción autonómica o hipoventilación central

2. Al menos uno de los siguientes resultados:

- a. EEG anormal (Actividad lenta difusa o focal o actividad desorganizada, actividad epiléptica, o cepillo delta extremo)
- b. LCR con pleocitosis o bandas oligoclonales

3. Exclusión razonable de otros desórdenes

*El diagnóstico también se puede hacer en presencia de 3 de los grupos de síntomas acompañados de un teratoma ovárico.

Definitivo: La presencia de uno más de los 6 grupos principales de síntomas y Ac IgG Anti-GluN1, tras exclusión razonable de otros desórdenes.

Graus F, Et al. A Clinical Approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol (2016)15:391-404

Anexo 3. Instrumento de Recolección de Datos

Manifestaciones clínicas, imagenológicas, bioquímicas y electroencefalográficas en pacientes con Encefalitis autoinmune Anti-NMDAR en un Hospital de Tercer Nivel

Nombre: _____ NSS: _____

Edad: _ Género: H()M() Inicio de Síntomas: __ Fecha Ingreso: _ Hospitalizaciones: _

Fecha Diagnóstico Clínico: _ Fecha Diagnóstico Bioquímico: _ Fecha Diagnóstico Definitivo: _____

Presencia de Neoplasia: Si () No () _____

Comorbilidades: ()

- | | | | |
|--------------------------------|----------------------|------------------------------|-------------------------------------|
| 1. Diabetes Mellitus () | 5. Asma () | 9. Cardiopatía isquémica () | 12. Lupus eritematoso sistémico () |
| 2. Hipertensión () | 6. EPOC () | 10. Trastorno del ritmo () | 13. Vasculitis () |
| 3. Enf. Renal Crónica () | 7. Hiperuricemia () | 11. Artritis reumatoide () | 14. Obesidad () |
| 4. Insuf. Hepática crónica () | 8. Dislipidemia () | | 15. Sobrepeso () |
- Otros: _____

Tratamiento de

Comorbilidades: _____

Pródromos: ()

- | | | | |
|--------------------|-----------------|--------------------------------------|------------------|
| 1.- Rinorrea () | 5.- Náusea () | 9.- Trastornos del estado de ánimo() | 10.- Otro: _____ |
| 2.- Mialgias () | 6.- Vómito () | | |
| 3.- Artralgias () | 7.- Cefalea () | | |
| 4.- Fiebre () | 8.- Diarrea () | | |

Manifestación inicial:

A. Trastornos Psiquiátricos

- | | | |
|-----------------------------|--------------------------|---------------------------------|
| 1. Psicosis () | 5. Depresión () | 10. Errores del juicio() |
| 2. Agresividad () | 6. Paranoia () | 11. Cambios de personalidad () |
| 3. Alucinaciones () | 7. Déficit de Atención() | 12. Otro: _____ |
| 4. Agitación psicomotora() | 8. Miedo () | |
| | 9. Desorientación () | |

B. Crisis convulsiva

- | | |
|---|--|
| 1. Estatus epiléptico () | 3. Crisis focales sin alteración del estado de alerta() |
| 2. Crisis focales con alteración del estado de alerta () | 4. Crisis generalizadas () |
| 5. Otras: _____ | |

C. Alteración del estado de alerta

- | | |
|----------------|-----------------|
| 1. Letargo () | 3. Coma () |
| 2. Estupor () | 4. Otros: _____ |

D. Alteraciones cognitivas o de la memoria

- | | |
|----------------------------|---|
| 1. Deterioro cognitivo () | 3. Alteraciones de memoria de trabajo () |
| 2. Amnesia retrógrada () | 4. Otros: _____ |

E. Trastornos del movimiento

- | | |
|--------------------|---------------------|
| 1. Discinecias () | 4. Otros mov. _____ |
| 2. Catatonia () | |
| 3. Distonías () | |

F. Trastornos del lenguaje

- | | |
|------------------|-----------------|
| 1. Afasia () | 3. Anomia () |
| 2. Disartria () | 4. Otros: _____ |

G. Disfunción autonómica

- | | | |
|--------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| 1. Taquicardia () | 6. Hipertensión () | 10. Retención aguda de orina () |
| 2. Bradicardia () | 7. Alteraciones de la respiración() | 11. Diaforesis () |
| 3. Hipotermia () | 8. Arritmias () | 12. Otros: _____ |
| 4. Hipertermia () | 9. Incontinencia () | |
| 5. Hipotensión () | | |

H. Trastornos del sueño

- | | |
|----------------------------------|---------------------------|
| 1. Insomnio de conciliación () | 3. Somnolencia diurna () |
| 2. Insomnio de mantenimiento () | 4. Sueño no reparador () |

I. Otros:

Fecha de mejoría sintomática: _____

Curso clínico: _____

Resonancia magnética: Hiperintensidad (X) Hipointensidad (V) Lesión
Isointensa (I)

Región	T1	T1+G	T2	T2+FLAIR	Observaciones
1. Corteza Frontal Derecha					
2. Corteza Frontal Izquierda					
3. Corteza temporal Derecha					
4. Corteza temporal Izquierda					
5. Lóbulo temporal mesial Derecho					
6. Lóbulo temporal mesial Izquierdo					
7. Corteza Parietal Derecha					
8. Corteza Parietal Izquierda					
9. Corteza Occipital Derecha					
10. Corteza Occipital Izquierda					
11. Hemisferio Cerebelar Derecho					
12. Hemisferio Cerebelar Izquierdo					
13. Núcleos de la base Derechos					
14. Núcleos de la base Izquierdos					
15. Mesencéfalo					
16. Puente					
17. Bulbo raquídeo					
18. Periventricular					
19. Otros					

EEG:

- | | | |
|----------------------------|-----|----------------------------|
| 1. Actividad lenta difusa | () | 6. Actividad delta rítmica |
| 2. Actividad lenta focal | () | generalizada () |
| 3. Actividad epileptiforme | () | 7. Onda Punta lenta () |
| 4. Actividad Beta Excesiva | () | 8. Otros:_____ |
| 5. Delta Brush Extreme | () | |

LCR:

- | | | |
|-----------------------------|--------------------------|-----------------------|
| 1. Pleocitosis () | 5. Proteínas totales:___ | 10. Eritrocitos:_____ |
| 2. Hiperproteíorraquia () | 6. Glucosa:_____ | 11. PMN: ___ |
| 3. Bandas oligoclonales () | 7. Cloro:_____ | 12. MNN:_____ |
| 4. Aspecto: _____ | 8. LDH: _____ | |
| | 9. Celularidad: _____ | |

Autoanticuerpos séricos:

- | | | |
|-------------------------|------------------------|-----------------|
| 1. ANA () : _____ | 4. AntiNMDAR () : ___ | 7. Otros: _____ |
| 2. ANCA () : _____ | 5. AntiGABABR () : _ | _____ |
| 3. Anti-ADN () : _____ | 6. AntiGAD () : _____ | |

Autoanticuerpos en LCR:

- | | |
|--------------------------|---------------------------|
| 1. ANA () : _____ | 3. AntiGABABR () : _____ |
| 2. AntiNMDAR () : _____ | 5. Otros: _____ |
| _____ | 4. AntiGAD () : _____ |

Tratamiento	Dosis	Fecha de Inicio	Número de dosis	1ª/2ª línea
Glucocorticoides				
Plasmaféresis				
Inmunoglobulina				
Rituximab				
Ciclofosfamida				
Tratamiento quirúrgico				
Quimioterapia				
Radioterapia				

Fecha de mejoría clínica: _____ Requirió Hospitalización en

UCI: () Días de estancia en UCI: _____

RANKINm Ingreso: _ Egreso: _ 1 mes: _ 3 meses: _ 6 meses: 12 meses:

___ Ultimo: _____

Seguimiento: _____ Días Hospitalización: _____ Meses seguimiento: _____

Recaídas (): Número de recaídas: () Descripción: _____

Mortalidad: (). Causa de Defunción: _____

Otras alteraciones bioquímicas significativas: _____

Laboratorios de Ingreso:

Fecha:

Hb		Glucosa		BT	
Leucocitos		Urea		BD	
Neutrófilos		Creatinina		BI	
Linfocitos		DHL		Na	
Monocitos		FA		K	
Eosinófilos		ALT		Cl	
Plaquetas		AST		Ca	