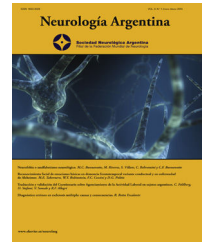




Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Artículo original

Consenso Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de Encefalitis Autoinmune en Adultos (CARENAI)



Andrés Barboza^{a,b,*}, María Cecilia Fernández^{c,d}, Javier Hryb^{a,e},
Manuel Facundo Latini^{f,g}, Carlos Alberto Mangone^{c,h}, Analisa Manin^{a,i},
Mariano Marrodan^{a,j}, Nahuel Pereira de Silva^{f,i}, Manuel Pérez Akly^{d,k}, Galeno Rojas^{c,l},
Lucas Romano^{f,m}, Carlos Rugilo^{k,n}, Marina Sánchez^{o,p}, Martin Turreilles^{o,q},
Andrés Villa^{a,i}, Florencia Yorio^{j,r} y Daniel Zuin^{c,s}

^a Grupo de Trabajo Enfermedades Desmielinizantes SNA

^b Servicio de Neurología, Hospital Central de Mendoza, Mendoza, Argentina

^c Grupo de Trabajo Neurología del Comportamiento – Cognitivas SNA

^d Servicio de Neurología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^e Servicio de Neurología, Hospital Durand, Buenos Aires, Argentina

^f Grupo de Trabajo de Epilepsias SNA

^g Hospital Central Ramón Carrillo de San Luis: ENyS unidad ejecutora en estudios en neurociencias y sistemas complejos. CONICET - UNAJ - HEC

^h Servicio de Neurología, Hospital Santojanni, Buenos Aires, Argentina

ⁱ Servicio de Neurología, Hospital de Agudos JM Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina

^j Departamento de Neurología, FLENI, Buenos Aires, Argentina

^k Grupo de Trabajo de Neuroimágenes SNA

^l Clínica de la Memoria y Neuropsiquiatría, Instituto de Neurociencias de la Fundación Favalaro, Buenos Aires, Argentina

Abreviaturas: AEAE, Epilepsia asociada a encefalitis autoinmune; ANCA-C, Anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (patrón citoplasmático); ANCA-P, Anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (patrón perinuclear); ANNA-1, Anticuerpos anti-neuronales anti-nucleares tipo 1 (anti-Hu); ANNA-2, Anticuerpos anti-neuronales antinucleares tipo 2 (anti-Ri); AQP4, Acuaporina-4; ASSAE, Convulsiones sintomáticas agudas secundarias a encefalitis autoinmune; BFCSI, Bush-Francis Catatonia Screening Instrument; CASE, Clinical Assessment Scale in Encephalitis; CASPR2, Proteína 2 relacionada con contactina; CRMP5, Proteína 5 de respuesta colapsina; CV2, Proteína 2 del colapso de la respuesta mediada por colapsina (sinónimo de CRMP5); DI, Descargas interictales; DCE, Delta - cepilo extremo (*extreme delta brush*); DNER, Receptor delta/notch-like EGF; DPPX, Dipeptidil-peptidasa-like protein 6; EAI, Encefalitis autoinmune; EEG, Electroencefalograma; FBDS, Crisis faciobraquiales distónicas; FDG, Fluorodesoxiglucosa (usado en PET); GABA-A, Receptor GABA tipo A; GABA-B, Receptor GABA tipo B; GAD65, Ácido glutámico descarboxilasa 65 kD; GFAP, Proteína glial fibrilar ácida; GRDA, Actividad delta rítmica generalizada; HIV, Virus de la inmunodeficiencia humana; IgIV, Inmunoglobulina intravenosa; IgLON5, Miembro de la familia de proteínas IgLON; IL-6, Interleucina-6; LCR, Líquido cefalorraquídeo; LGI1, Leucina-glioma-inactivado 1; MAC, Medicamentos anticrisis epilépticas; mGluR1/5, Receptor metabotrópico de glutamato tipo 1 o 5; MOG, Glicoproteína oligodendrocítica miélica; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; mRS, Escala de Rankin modificada; NMDAR, Receptor NMDA (N-metil-D-aspartato); NOEs, Neuroimmunologic Early Onset Severity; NORSE, Estado epiléptico refractario de inicio reciente; NPI, Neuropsychiatric Inventory; PCA-1, Anticuerpos anti-citoplasma de Purkinje tipo 1 (anti-Yo); PCR, Reacción en cadena de la polimerasa; PERM, Síndrome de rigidez y mioclonías progresivas; PET, Tomografía por emisión de positrones; PLEX, Plasmaféresis; RM, Resonancia magnética; RPD, Ritmo posterior dominante; SENC, Status epiléptico no convulsivo; SE, Status epiléptico; SERRI, Status epiléptico refractario de reciente inicio; SNA, Sociedad Neurológica Argentina; SOX1, Proteína 1 relacionada con SRY; SS-A/SS-B, Antígenos de síndrome de Sjögren; TEC, Terapia electroconvulsiva; TC, Tomografía computarizada; TSH, Hormona estimulante de la tiroides; VDRL, Venereal Disease Research Laboratory (prueba para sífilis); VGCC, Canales de calcio dependientes de voltaje; VHS, Virus del herpes simple; ZIC4, Proteína 4 de dedos de zinc de la familia ZIC.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: agbarboza@gmail.com (A. Barboza).

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2025.06.003>

1853-0028/© 2025 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

^m Servicio de Neurología, Hospital Privado de Comunidad de Mar del Plata, Argentina

ⁿ Servicio de Neurología, Hospital Británico de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^o Grupo de Trabajo Movimientos Anormales SNA

^p Servicio de Neurología, Hospital Español de Mendoza, Mendoza, Argentina

^q Neurocomp Trelew, Chubut, Argentina

^r Grupo de Trabajo Neurooncología SNA

^s Fundación Cerebro y Mente, Mendoza, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de mayo de 2025

Aceptado el 18 de junio de 2025

On-line el 11 de julio de 2025

Palabras clave:

Encefalitis autoinmune

Consenso

Diagnóstico

Tratamiento

Argentina

R E S U M E N

Introducción: La encefalitis autoinmune (EAI) es un campo en rápido crecimiento dentro de la neurología, con mayor reconocimiento gracias a los avances en la detección de anticuerpos. A pesar de su creciente incidencia, persisten desafíos diagnósticos y terapéuticos, como la heterogeneidad clínica, el riesgo de errores diagnósticos y la falta de protocolos estandarizados. El Consenso Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de Encefalitis Autoinmune en Adultos (CARENAI), avalado por la Sociedad Neurológica Argentina, busca establecer pautas para el manejo de la EAI en Argentina.

Métodos: Se reunió a 17 expertos de distintas subespecialidades neurológicas, utilizando el método RAND/UCLA para evaluar estrategias diagnósticas y terapéuticas. Una revisión sistemática de la literatura fundamentó las recomendaciones, centrándose en la sospecha clínica, estudios de anticuerpos (en LCR y suero), neuroimágenes (RM, PET-FDG), interpretación de EEG y enfoques inmunoterapéuticos.

Resultados: Los criterios diagnósticos destacan síntomas cognitivos/psiquiátricos subagudos, exclusión de diagnósticos diferenciales y hallazgos inflamatorios en LCR/RM. El tratamiento de primera línea incluye corticoides, inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) o plasmaféresis, mientras que casos refractarios pueden requerir rituximab o ciclofosfamida. CARENAI aborda el manejo según fenotipos y enfatiza la búsqueda temprana de neoplasias en casos paraneoplásicos. Se discuten factores pronósticos y prevención de recaídas, resaltando la importancia del seguimiento interdisciplinario.

Conclusión: El CARENAI proporciona un marco para reducir demoras diagnósticas, optimizar tratamientos y mejorar resultados, reconociendo brechas en la evidencia. Propone mejorar el acceso a estudios especializados y promover investigación futura para refinar el manejo de la EAI en Argentina.

© 2025 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Argentine Consensus on the Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis in Adults (CARENAI)

A B S T R A C T

Keywords:

Autoimmune encephalitis

Consensus

Diagnosis

Treatment

Argentina

Introduction: Autoimmune encephalitis (AE) is a rapidly evolving field in neurology, with improved recognition due to advances in antibody detection. Despite its growing incidence, diagnostic and therapeutic challenges persist, including clinical heterogeneity, risk of misdiagnosis, and lack of standardized protocols. The Argentine Consensus on Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis in Adults (CARENAI), endorsed by the Argentine Neurological Society, aims to establish management guidelines for AE in Argentina.

Methods: Seventeen experts from various neurological subspecialties were convened, using the RAND/UCLA method to evaluate diagnostic and therapeutic strategies. A systematic literature review informed the recommendations, focusing on clinical suspicion, antibody testing (in CSF and serum), neuroimaging (MRI, PET-FDG), EEG interpretation, and immunotherapeutic approaches.

Results: Diagnostic criteria emphasize subacute cognitive/psychiatric symptoms, exclusion of differential diagnoses, and inflammatory findings in CSF/MRI. First-line treatment includes corticosteroids, intravenous immunoglobulins (IVIG), or plasmapheresis, while refractory cases may require rituximab or cyclophosphamide. CARENAI addresses phenotype-specific management and emphasizes early tumor screening in paraneoplastic cases. Prognostic factors and relapse prevention are discussed, highlighting the importance of interdisciplinary follow-up.

Conclusion: CARENAI provides a framework to reduce diagnostic delays, optimize treatments, and improve outcomes, while acknowledging evidence gaps. It advocates for improved access to specialized testing and promotes future research to refine AE management in Argentina.

© 2025 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción

La encefalitis autoinmune (EAI) es una de las entidades más recientemente incorporadas a la neurología. La identificación de anticuerpos específicos ha permitido un crecimiento exponencial del conocimiento en la última década. Aunque su incidencia inicialmente fue considerada baja, el acceso a laboratorios especializados ha facilitado su diagnóstico, siendo actualmente comparable a la de las encefalitis infecciosas¹.

La EAI puede asociarse con la presencia de autoanticuerpos específicos. Según la localización del antígeno diana, la EAI se divide en dos grupos: los síndromes paraneoplásicos clásicos, con anticuerpos contra proteínas intracelulares (p.ej., anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri), y un grupo de más reciente descripción de anticuerpos dirigidos contra receptores neuronales o proteínas sinápticas de la superficie celular (p.ej., anti-NDMA, anti-LGI1, anti-AMPA, anti-CASPR2, anti-GABA). En los síndromes paraneoplásicos clásicos la enfermedad surge de una respuesta inmunitaria antitumoral mediada por linfocitos T CD8+, mientras que los anticuerpos contra antígenos de superficie son directamente patogénicos, alterando la función o estructura de sus dianas mediante internalización, bloqueo o interferencia en la interacción ligando-receptor. Sin embargo, los mecanismos subyacentes que permiten el acceso de estos anticuerpos al sistema nervioso central y su desencadenante inmunológico aún no están claros. A diferencia de los síndromes paraneoplásicos clásicos, los síndromes asociados a anticuerpos de superficie o sinápticos presentan una asociación variable con tumores, responden mejor a la inmunoterapia y tienen un pronóstico más favorable².

La heterogeneidad en los mecanismos fisiopatológicos, manifestaciones clínicas y evolución dificulta la elaboración de recomendaciones de manejo. Además, la constante generación de nueva evidencia amplía el conocimiento, pero también genera desafíos. Como referencia, en 2024 se publicaron más de 5.000 artículos indexados en Medline sobre EAI³.

Este avance implica riesgos tanto de subdiagnóstico, con retraso en el inicio del tratamiento, como de sobrediagnóstico, con estudios innecesarios y exposición a inmunosupresores en pacientes con otros trastornos. Un estudio multicéntrico retrospectivo reciente⁴ halló que, de 393 pacientes con

diagnóstico inicial de EAI, en 107 (27%) se confirmó posteriormente otra etiología; de estos, el 72% no cumplía criterios de EAI. En los últimos años se han desarrollado consensos internacionales con resultados heterogéneos según la metodología utilizada.

Otro desafío es la fragmentación del enfoque según la subespecialidad neurológica, lo que puede dificultar la comunicación entre profesionales y afectar la atención del paciente. Actualmente no existen guías de práctica clínica consolidadas, lo que genera variabilidad en los tratamientos entre centros asistenciales. La evidencia disponible sigue siendo limitada, dificultando la formulación de directrices basadas en metaanálisis o ensayos clínicos aleatorizados.

Por ello, la Sociedad Neurológica Argentina (SNA) propone la elaboración del primer Consenso Argentino de Encefalitis Autoinmune (CARENAI), integrando representantes de diferentes subespecialidades. En Argentina existen diversas publicaciones que revelan la creciente importancia de esta patología a nivel local y regional⁵⁻⁸.

Objetivo

El objetivo del CARENAI es consensuar entre neurólogos argentinos un protocolo diagnóstico y algoritmos terapéuticos para pacientes con EAI, fundamentados en la mejor evidencia disponible. Esto incluye estudios controlados, series de casos y la experiencia acumulada por especialistas locales. Se busca proporcionar a los neurólogos argentinos herramientas claras para el manejo de esta patología, mediante algoritmos diagnósticos precisos y opciones terapéuticas respaldadas por evidencia científica.

Métodos

Con el aval de la SNA, se convocó a 17 representantes elegidos de los grupos de trabajo en enfermedades desmielinizantes, epilepsia, neurología del comportamiento, movimientos anormales, neuroimágenes y neurooncología. Los seleccionados de cada grupo debían contar con experiencia en búsqueda y

clasificación de evidencia, manejo clínico de pacientes con EAI y trayectoria en publicaciones científicas.

Se utilizó un método de consenso formal basado en el modelo RAND UCLA⁹. Primero, se definieron los objetivos y temas principales del consenso. Luego, se realizó una revisión sistemática de la evidencia disponible en Medline y eventualmente otras bases de datos que pudieran ser consideradas pertinentes, sin restricción de tiempo ni idioma. Se incluyeron estudios con al menos series de casos, aceptando reportes individuales solo para EAI de muy baja incidencia (< 10 casos reportados). Se excluyeron revisiones narrativas, cartas al lector y estudios de investigación básica.

La búsqueda abarcó EAI como Anti-NMDAR, Anti-LGI1, Anti-CASPR2, Anti-GABA-B, Anti-GABA-A, Anti-AMPA, Anti-GlyR, Anti-DPPX, Anti-GAD65, Anti-Hu, Anti-Yo, Anti-Ma2/Ta, Anti-Ri, Anti-amfifisina, Anti-mGluR5, Anti-IGLON5, Anti-DNER, Anti-Neurexina 3 A, Anti-GFAP, las asociadas a inhibidores de puntos de control inmunitario y las seronegativas (encefalitis límbica, rombencefalitis). Se excluyeron del CARENAI la encefalomiелitis diseminada aguda, la enfermedad del espectro anti-MOG, microangiopatías autoinmunes (síndrome de Susac, lupus eritematoso sistémico), encefalopatía de Hashimoto y encefalitis de Bickerstaff.

Se realizó una búsqueda general de EAI orientada a diagnóstico y tratamiento y luego una específica para cada patología (fig. 1)¹⁰. Se organizaron los estudios en tablas resumen con metodología y resultados clave. A partir de esta información, se desarrollaron escenarios clínicos representativos de casos reales de EAI. Debido a que la mayor parte de la evidencia publicada provenía de series de casos y estudios no controlados, se describió el nivel de evidencia para cada artículo, pero no se utilizó el sistema GRADE para su valoración, asumiendo que la mayoría de la evidencia a revisar era de baja o muy baja calidad.

El proceso de evaluación se realizó en dos rondas. Primera ronda individual: cada experto recibió los escenarios clínicos y la evidencia recopilada. Se les pidió calificar cada estrategia diagnóstica o terapéutica con una escala Likert de 9 puntos: 1-3, inapropiado; 4-6, dudoso; 7-9, apropiado. Las respuestas fueron individuales, sin discusión para evitar sesgos. Se analizaron estadísticamente las calificaciones, calculando mediana y rango intercuartílico (RIC) para evaluar el nivel de consenso. Reunión sincrónica y segunda ronda: se discutieron los escenarios con discrepancias. Tras el debate, los expertos revisaron sus evaluaciones y realizaron una nueva votación. El consenso se clasificó a priori según el RIC: alto consenso, $\text{RIC} \leq 1$; moderado, $1 < \text{RIC} \leq 2$; bajo o sin consenso, $\text{RIC} > 2$. Las intervenciones con puntajes de 7-9 y bajo RIC fueron consideradas apropiadas y recomendadas; las de 1-3, inapropiadas; las de 4-6 quedaron en incertidumbre, reflejando falta de evidencia suficiente para una recomendación definitiva.

Recomendaciones consensuadas

Definición consensuada de EAI

Las EAI comprenden trastornos del sistema nervioso caracterizados por inflamación no infecciosa de origen inmunomediado. Generalmente comprometen la sustancia gris cortical

o profunda, con o sin afectación de la sustancia blanca, las meninges o la médula espinal, y en menor medida el sistema nervioso periférico y autonómico.

Pueden presentarse en cualquier etapa de la vida y suelen manifestarse de forma aguda o subaguda, con una amplia variedad de síntomas neurológicos y psiquiátricos, incluyendo trastornos cognitivos, del ánimo y/o de la conducta, crisis epilépticas, trastornos del movimiento, alteraciones motoras, dolor, disfunción autonómica y alteraciones del sueño.

Las formas clínicas son heterogéneas, pero tienden a agruparse en fenotipos que, en algunos casos, permiten predecir la presencia de un autoanticuerpo específico y su posible asociación con ciertos tipos de cáncer. Aunque la presentación aguda o subaguda con rápida progresión es característica, también se han descrito formas crónicas y poco agresivas, especialmente cuando se inician con crisis epilépticas. El curso monofásico es el más frecuente, aunque algunas formas pueden recurrir. *Alto consenso.*

Criterios diagnósticos CARENAI para la EAI

En concordancia con la definición consensuada de EAI, el Grupo Elaborador CARENAI adopta como base los criterios de 2016¹¹, con modificaciones. *Alto consenso.*

- Inicio subagudo (menos de 3 meses) de al menos uno de los siguientes: déficit de memoria operativa, estado mental alterado, síntomas psiquiátricos (Criterio más sensible).
- Nuevos hallazgos focales en el sistema nervioso central, como crisis epilépticas, trastornos del movimiento o disfunción autonómica (Criterio sensible).
- Exclusión de otras causas, como infecciones, trastornos metabólicos o exposición a sustancias tóxicas (Criterio obligatorio).
- Evidencia de inflamación en el SNC (al menos uno), respaldada por pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y/o hallazgos anormales en resonancia magnética (RM); o alteraciones típicas en el electroencefalograma (EEG) (Criterio específico).
- Detección de autoanticuerpos contra proteínas neuronales de superficie, receptores sinápticos o antígenos intracelulares cuando esté disponible (Criterio altamente específico).
- La EAI también puede diagnosticarse basándose en criterios clínicos, incluso en ausencia de detección de autoanticuerpos. Esto resalta la importancia de reconocer patrones clínicos típicos junto a evidencia de inflamación en el SNC, fundamentalmente en las etapas iniciales de la enfermedad¹².

Recomendaciones para el diagnóstico de EAI

¿Cuándo sospechar EAI en un paciente que presenta trastorno conductual y/o cognitivo?

Se debe sospechar EAI en pacientes con síntomas anímico-conductuales de inicio agudo o subagudo y/o evolución rápida, generalmente sin antecedentes psiquiátricos personales ni familiares. Las manifestaciones psiquiátricas

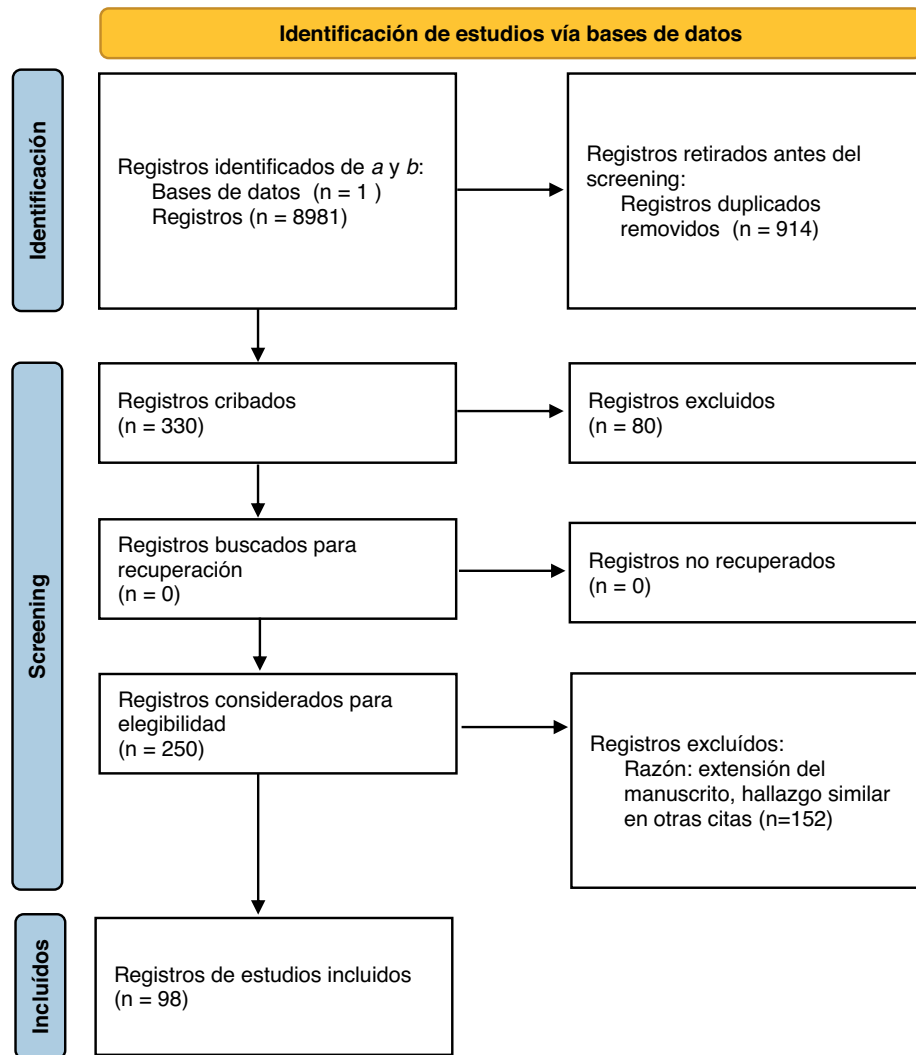


Figura 1 – Diagrama de flujo prisma para la búsqueda bibliográfica.

A. ("Autoimmune encephalitis"[Title/Abstract] OR "Autoimmune encephalitides"[Title/Abstract] OR "Limbic encephalitis"[Title/Abstract] OR "Anti-NMDAR encephalitis"[Title/Abstract] OR "Anti-LGI1 encephalitis"[Title/Abstract] OR "Anti-GABA receptor encephalitis"[Title/Abstract] OR "Anti-CASPR2 encephalitis"[Title/Abstract] OR "Autoimmune brain inflammation"[Title/Abstract]) AND ("Diagnosis"[Title/Abstract] OR "Diagnostic criteria"[Title/Abstract] OR "Biomarkers"[Title/Abstract] OR "CSF analysis"[Title/Abstract] OR "MRI"[Title/Abstract] OR "EEG"[Title/Abstract] OR "Autoantibodies"[Title/Abstract] OR "Clinical presentation"[Title/Abstract]) AND ("Treatment"[Title/Abstract] OR "Immunotherapy"[Title/Abstract] OR "Steroids"[Title/Abstract] OR "Methylprednisolone"[Title/Abstract] OR "IVIg"[Title/Abstract] OR "Plasmapheresis"[Title/Abstract] OR "Rituximab"[Title/Abstract] OR "Cyclophosphamide"[Title/Abstract] OR "Maintenance therapy"[Title/Abstract] OR "Outcome"[Title/Abstract] OR "Prognosis"[Title/Abstract]).

B. "Autoimmune encephalitis"[Title/Abstract] AND (cada uno de los anticuerpos descriptos en el apartado métodos).

pueden incluir síndrome psicótico, catatónico, depresivo, obsesivo-compulsivo, delirio o excitación psicomotriz, aunque la presentación suele ser mixta (polimorfa). Alto consenso.

La probabilidad de EAI aumenta si:

- El paciente es joven, de sexo femenino, y presenta alteraciones cognitivas atípicas (severas o desproporcionadas), compromiso del nivel de conciencia, curso fluctuante, crisis epilépticas, movimientos anormales, trastornos del sueño o síntomas/signos autonómicos.
- Hay rápida progresión o síntomas refractarios a medicación convencional, hipersensibilidad a neurolépticos (síndrome neuroléptico maligno, rigidez, rabdomiólisis, acatisia) o hiponatremia.
- El cuadro anímico-conductual es atípico, polimorfo y/o incluye síndrome catatónico.
- Hay antecedentes de neoplasia previa o en curso (p.ej., tumor ovárico).
- Estudios complementarios muestran alteraciones específicas o sugestivas de EAI.

- Se detectan autoanticuerpos específicos en suero y, sobre todo, en LCR.

La probabilidad de EAI disminuye si:

- Existen antecedentes psiquiátricos previos de tipo psicótico o un diagnóstico previo de esquizofrenia.
- El cuadro psiquiátrico es típico y responde bien a la medicación específica, aunque no constituya una psicosis definida.
- Hay una mejor explicación para el cuadro clínico (diagnósticos diferenciales).
- Los autoanticuerpos se detectan solo en suero y no en LCR (especialmente para anti-NMDAR).

Los autoanticuerpos más asociados a manifestaciones psiquiátricas incluyen NMDAR y LGI1, aunque también se han descrito en CASPR2, AMPAR, GABA-A, GABA-B, CRMP5, anti-amifisina, D2R, DPPX, mGluR5 e IgLON5^{12,13}.

En casos de primer episodio de psicosis típica, cuadros leves o autolimitados, así como en pacientes con esquizofrenia crónica, la detección de autoanticuerpos neuronales, especialmente si solo están en suero, es poco probable que indique un proceso autoinmune. En la mayoría de estos casos se trata de falsos positivos, también observados en controles sanos. La detección de autoanticuerpos en LCR, con técnicas adecuadas, tiene una alta especificidad en estos escenarios^{14,15}. Alto consenso.

Marcha diagnóstica específica para el paciente que presenta trastorno cognitivo y/o conductual y sospecha de EAI

El enfoque diagnóstico se basa en la evaluación de un paciente con deterioro cognitivo-conductual de rápida progresión (DRP), utilizando estrategias como el acrónimo VITAMINS¹⁶. Alto consenso.

Evaluación neurocognitiva. Debe contemplar distintos dominios cognitivos, incluyendo estado mental global, memoria verbal (memoria lógica inmediata/diferida, aprendizaje y recuerdo serial, recuerdo con claves, reconocimiento), atención, funciones ejecutivas, lenguaje, visuopercepción. Se recomienda el uso de test cognitivos ampliados y la evaluación por un profesional con experiencia en neuropsicología, al menos con la *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA). Además, se deben aplicar escalas neuropsiquiátricas y funcionales para diagnóstico diferencial y monitoreo terapéutico. La evaluación debe repetirse en el seguimiento o ante sospecha de recaídas. Alto consenso.

Evaluación de alteraciones psiquiátricas. La escala de Rankin modificada sigue siendo ampliamente utilizada en la mayoría de los reportes¹⁷ y también en ensayos farmacológicos con nuevas terapias donde se le incluyen como desenlace primario¹⁸. Sin embargo, tanto para el diagnóstico, la respuesta terapéutica y el seguimiento se han propuesto escalas más abarcativas y sensibles a síntomas neuropsiquiátricos. Se pueden mencionar la Escala de Evaluación Clínica en Encefalitis Autoinmune (CASE)¹⁷, la *Patient-Reported Outcome Scale* (PROSE)¹⁹ y la *Patient-reported LGI1-ANTibody Encephalitis outcome Rating scale* (LANTERN)²⁰, ambas son paciente reportadas. De ser posible también se recomienda el uso de escalas específicas, ampliamente validadas, como *Neuropsychiatric Inventory* (NPI), GAD-7 (para ansiedad), *Bush-Francis*

Catatonia Screening Instrument (BFCIS). Esta última es la escala más utilizada para la catatonia en EAI (una puntuación ≥ 3 sugiere su presencia). Todas estas herramientas también son fundamentales para evaluar la respuesta a terapias inmunosupresoras y sintomáticas¹⁷. Alto consenso.

¿Cuándo sospechar EAI en un paciente que presenta crisis epilépticas?

La nomenclatura de la Liga Internacional Contra la Epilepsia distingue entre crisis epilépticas sintomáticas agudas secundarias a EAI (ASSAE) y epilepsia asociada a enfermedades autoinmunes.

El término epilepsia asociada a EAI (AEAE) enfatiza el vínculo entre la EAI y las crisis epilépticas. Se estima que entre el 50 y el 70% de los pacientes con EAI desarrollan crisis epilépticas, siendo más frecuentes en EAI con autoanticuerpos contra antígenos de membrana (GABA-A, GABA-B, NMDAR, LGI1) que contra antígenos intracelulares, con la excepción del anticuerpo GAD65²¹. Alto consenso.

Sospechar EAI en un paciente con crisis epilépticas cuando manifieste:

- Crisis distónicas faciobraquiales (anti-LGI1)²¹⁻²³.
- Crisis con hiponatremia (anti-LGI1, menos frecuente en CASPR2) o precedidas de síndrome diarreico (anti-DPPX) y movimientos anormales^{2,11,21,22}.
- Manifestaciones autonómicas (anti-NMDAR, LGI1)^{11,22}.
- Crisis en pacientes con neoplasias (sin metástasis cerebrales ni complicaciones del tratamiento): cáncer de pulmón de células pequeñas/tumores neuroendocrinos (GABA-B), teratoma ovárico (NMDAR), seminoma testicular (Ma2), carcinoma ovárico (Yo), carcinoma bronquial y timoma (LGI1)^{11,24}.
- Crisis con ataxia, trastornos del movimiento, síndrome opsoclonus-mioclonus (GAD)^{2,10}.
- Crisis extratemporales (GABA-A) en encefalopatía²⁴.
- Crisis con alteraciones cognitivas, disminución del nivel de conciencia o síntomas psiquiátricos.
- Crisis refractarias a fármacos anticrisis epilépticas (MAC), especialmente GABA-A, GABA-B y GAD²².

Sospechar EAI en crisis epilépticas con hallazgos en estudios complementarios:

- RM cerebral con hiperintensidad T2 bilateral en lóbulos temporales mesiales, focal o multifocal asimétrica^{2,25}.
- Hiperintensidad unilateral T1/T2 en ganglios basales en crisis faciobraquiales distónicas²⁵.
- Hiperintensidad inespecífica en sustancia blanca y corteza (lóbulos temporales y frontales) en síndrome encefalopático².
- LCR con alteraciones específicas, tras descartar encefalitis infecciosa¹².

¿Cuándo sospechar EAI en un paciente con status epiléptico (SE)?

En SE refractario de reciente inicio (NORSE/SERRI):

- SE persistente tras 2 fármacos parenterales (incluida una benzodiazepina).
- Sin causa tóxica, metabólica, estructural aguda o activa.
- En pacientes sin epilepsia activa ni trastornos neurológicos previos.
- Frecuente en EAI por anti-NMDAR, GABA-B, GABA-A, LGI1 y GAD65.
- Menos frecuente en EAI por anti-AMPA, CASPR2, mGluR5 y Ma2. Alto consenso.

¿Cuándo sospechar EAI en pacientes que se presentan con trastornos del movimiento?

Los trastornos del movimiento en la EAI varían en gravedad y pueden afectar significativamente la calidad de vida, aumentando la morbilidad. Su adecuado diagnóstico y tratamiento son fundamentales, ya que pueden responder a la inmunoterapia²⁶. La aparición de estos trastornos puede estar relacionada con inflamación en regiones cerebrales involucradas en el control motor, como los ganglios basales, lo que representa un desafío diagnóstico y terapéutico²⁷.

Estos trastornos pueden presentarse de forma aguda o persistir en forma crónica, dependiendo de la severidad del cuadro. Suelen estar precedidos por síntomas prodrómicos como fiebre, cefalea, náuseas, vómitos y diarrea. Además, los pacientes pueden manifestar síntomas psiquiátricos, como psicosis o confusión, que frecuentemente anteceden la aparición de los trastornos del movimiento²⁸. Alto consenso

Los trastornos del movimiento asociados a EAI presentan una gran variabilidad clínica entre pacientes. Si bien la bibliografía sugiere una asociación entre ciertos patrones clínicos y anticuerpos específicos, no existe una correlación patognomónica. Además, la descripción de estos trastornos varía según los distintos autores.

Asociación de anticuerpos con patrones de trastorno del movimiento²⁹:

- NMDAR: corea, estereotipias, distonía, catatonía, opistótonos, mioclonías, opsoclonus, temblores, discinesia orofacial.
- LGI1: distonía, temblor, ataxia, parkinsonismo.
- Receptor de dopamina D2: parkinsonismo, distonía, corea, ataxia.
- Receptor de glicina: PERM (síndrome de rigidez y mioclonías progresivas).
- CASPR2: neuromiotonía, ataxia, mioclonías.
- DPPX: hiperekplexia, mioclonías, temblor, ataxia.
- DNER: ataxia.
- VGCC: ataxia.
- mGluR1: ataxia.
- Hu: corea, ataxia, opsoclonus-mioclonus.
- Ri: ataxia, opsoclonus-mioclonus, distonía mandibular, laringoespasma.
- Yo: ataxia.
- GAD: PERM, síndrome de persona rígida.
- IgLON5: corea, ataxia, parkinsonismo, espasmo facial.
- Amfifisina: PERM, ataxia, opsoclonus-mioclonus.
- Ma2: parkinsonismo, ataxia.
- CV2/CRMP5: corea, ataxia.

Existen anticuerpos cuyo mecanismo patogénico aún no se ha determinado, así como otros que pueden inducir disfunción en órganos periféricos, generando trastornos del movimiento de manera secundaria²⁹.

Muchos de estos síndromes se asocian con neoplasias. La detección de anticuerpos onconeurales es útil para identificar tumores y definir un síndrome neurológico como paraneoplásico. No obstante, los síndromes paraneoplásicos pueden presentarse sin anticuerpos detectables, y a su vez, la presencia de anticuerpos no siempre implica un síndrome neurológico activo. Por lo tanto, la presencia de anticuerpos onconeurales no debería ser el único criterio para definir un síndrome neurológico como paraneoplásico³⁰. Alto consenso.

¿Cuándo sospechar EAI en un paciente que se presenta con disautonomía?

La evidencia sobre disautonomía en EAI es heterogénea debido a la variabilidad en los síntomas y signos con los que se presenta. En su mayoría, los estudios disponibles corresponden a series de casos no controladas, con un bajo nivel de evidencia.

En pacientes con signos y síntomas de disautonomía, es fundamental considerar la EAI dentro de los posibles diagnósticos diferenciales. La disfunción autonómica es una manifestación clínica frecuente en estas encefalitis³¹. Un estudio reciente reportó que el 64% de los pacientes con EAI evaluados presentaban disautonomía. Las alteraciones más comunes fueron taquicardia sinusal, seguida de polaquiuria, fiebre, hipoventilación central, bradicardia sinusal, constipación, hiperhidrosis, hipersalivación, hipotensión, saciedad precoz, náuseas y vómitos³¹. También se han descrito otros trastornos autonómicos, como hiperpnea e íleo adinámico³².

Disautonomía en EAI por anticuerpos anti-NMDAR. La disfunción autonómica es un síntoma frecuente en esta patología³³. Se estima que entre el 10% y el 50% de los pacientes con esta entidad presentan algún grado de disautonomía^{34,35}. En una serie de 100 pacientes con EAI por NMDAR, 69 presentaron inestabilidad autonómica³², con las siguientes manifestaciones: 37% arritmias cardíacas (taquicardia, bradicardia o ambas), 36% con alteraciones en la regulación de la temperatura corporal (hipertermia, hipotermia o ambas), 21% con inestabilidad en la presión arterial (hipertensión, hipotensión o ambas), 20% hiperhidrosis, 18% sialorrea, 6% hiperpnea y 4% íleo adinámico. En casos graves, pueden ocurrir tormentas autonómicas, caracterizadas por fluctuaciones entre taquicardia, bradicardia y pausas cardíacas prolongadas. Algunos pacientes pueden requerir el implante de un marcapasos temporal³⁶.

Disautonomía en EAI por anticuerpos anti-IgLON5. En esta patología, la disautonomía también es una manifestación relevante. En un estudio con 20 pacientes IgLON5 positivos, 9 presentaron disfunción autonómica, con afectación en la función vesical, motilidad gastrointestinal, termorregulación e hipotensión ortostática^{37,38}. Además, se ha descrito hipersalivación en estos pacientes³⁷. Alto consenso.

Estudios complementarios a solicitar ante la sospecha de EAI

Tabla 1 – Estudios de laboratorio a solicitar en la evaluación inicial para diagnóstico diferencial

Tipo de estudio	Indicaciones generales	Estudios recomendados	Nivel de consenso
Sangre: estudios generales	Evaluación inicial de todo paciente con sospecha de EAI	Hemograma, glucemia, creatinina, ionograma, VSG, PCR, TSH, T4 libre, FR, FAN, anti-DNA, anti-ribosomal P, vitamina B12, serología HIV, VDRL, anticuerpos anti-TPO	Alto (excepto anti-TPO: moderado)
Sangre: estudios dirigidos según sospecha clínica	Evaluación diferencial según contexto clínico	Calcio, fósforo, magnesio, complemento, estudio de trombofilia, ANCA-C, ANCA-P, SS-A/SS-B, porfirinas, cupremia, cupruria, ceruloplasmina, tamizaje toxicológico	Moderado
LCR: estudios básicos y diagnóstico diferencial	Detectar inflamación, excluir causas infecciosas	Análisis fisicoquímico, Gram, cultivo, tinta china, PCR para VHS 1-2-6, CMV, VZV, enterovirus, VDRL, bandas oligoclonales, índice IgG	Alto
LCR: estudios según contexto clínico	Estudios dirigidos a diagnósticos específicos	PCR para TBC, EBV, JC, T. whipplei, citometría de flujo, proteína 14-3-3	Alto

¿Qué estudios deberían pedirse en sangre y LCR?

En todo paciente con sospecha de EAI se recomienda, en forma inicial, un análisis de sangre y LCR para detectar inflamación, establecer diagnósticos diferenciales y buscar autoanticuerpos específicos. En la [tabla 1](#) se muestran los estudios que deberían solicitarse ante la sospecha de EAI.

El análisis de LCR es clave en el diagnóstico diferencial. En los casos agudos es prioritario descartar encefalitis infecciosa, especialmente herpética, debido a la superposición clínica, neuroimagenológica y del LCR. La PCR para herpes puede ser negativa al inicio, por lo que debe repetirse entre 3 y 7 días después²². El tratamiento empírico con aciclovir puede suspenderse de manera segura si se confirma un diagnóstico alternativo o si la PCR del VHS es negativa en dos ocasiones separadas por 24-48 h, o si se cumplen todas las siguientes condiciones: PCR negativa obtenida >72 h desde el inicio de síntomas, sin alteración de la conciencia, RM normal y <5 GB en LCR^{22,39}. Alto consenso.

La pleocitosis en LCR es un hallazgo clave para el diagnóstico de encefalitis. La detección de bandas oligoclonales o el aumento del índice de IgG mejoran la sensibilidad diagnóstica, aunque algunos pacientes pueden tener un LCR normal salvo por la presencia de autoanticuerpos. Según criterios propuestos previamente¹¹, una pleocitosis >5 células es un hallazgo significativo. En la EAI suele encontrarse pleocitosis linfocítica leve a moderada (<100 GB), bandas oligoclonales, aumento del índice IgG y/o elevación de proteínas⁴⁰. Sin embargo, hasta un 27% de los pacientes pueden tener un LCR normal, porcentaje que disminuye al 14% con la detección de bandas oligoclonales⁴¹. La glucosa suele ser normal, aunque puede estar disminuida en la astrocitopatía autoinmune con anticuerpos anti-GFAP⁴². Alto consenso.

¿Cómo deberían solicitarse los paneles de anticuerpos?

El estudio de LCR es fundamental para la detección de autoanticuerpos. La solicitud de paneles tanto en sangre como en LCR aumenta la sensibilidad y la especificidad diagnóstica. Se recomienda incluir anticuerpos contra proteínas intracelulares (onconeuronales/paraneoplásicos) y de membrana (anti-neuronales). Debido a la superposición clínica y serológica, es clave solicitar paneles amplios con la mayor cantidad

de determinaciones posibles en suero y LCR^{11,12,21,22}. Los paneles de anticuerpos a solicitar se describen en la [tabla 2](#). Alto consenso.

Con respecto a los anticuerpos paraneoplásicos (intracelulares), se recomienda en principio la determinación en suero, pero si hay discordancia con el cuadro clínico, también en LCR. La detección debe confirmarse con inmunofluorescencia en tejido fijado (cerebelo de mono), considerado el *gold standard*^{11,21,43,44}. Alto consenso.

Los anticuerpos contra antígenos de superficie celular deben analizarse con métodos que preserven la estructura tridimensional, como células transfectadas o tejidos no fijados. Si bien el tipo de muestra más útil varía según el anticuerpo (para LGI1, IgLON5, GlyR el suero es la muestra más sensible y suficientemente específica; para AMPA, DPPX, Caspr2 y GABA-B es necesario suero y LCR, y para NMDA y GFAP es primordial el análisis del LCR), en la práctica se recomienda solicitar paneles en suero y LCR, ya que mejoran la sensibilidad y la especificidad global⁴³. Alto consenso.

Solo deben considerarse diagnósticos los anti-GAD65 a títulos elevados. Estos anticuerpos pueden hallarse a bajos niveles en el 1% de personas sanas y hasta en el 80% de pacientes con diabetes tipo 1⁴⁵. Los síndromes neurológicos ocurren con títulos 100-1.000 veces más altos, por lo que los paneles deben confirmarse con métodos titulables en suero y LCR (11, 44). Alto consenso.

Un 4% de los pacientes con encefalitis anti-NMDAR pueden tener otros anticuerpos asociados a patologías desmielinizantes, por lo que, si hay sospecha de neuritis óptica o lesiones desmielinizantes en RM, deben solicitarse anti-MOG y anti-AQP4 en suero por métodos basados en células transfectadas¹¹. Alto consenso.

¿Cómo deben interpretarse las imágenes por resonancia magnética?

Todos los pacientes con sospecha de EAI deben realizar una RM cerebral con contraste en la evaluación inicial¹². Sus objetivos principales son:

- Detectar un patrón de encefalitis límbica que, en un contexto clínico adecuado, permite el diagnóstico de EAI¹¹.

Tabla 2 – Paneles de anticuerpos a solicitar ante la sospecha de EAI

Tipo de estudio	Objetivo	Estudios recomendados	Nivel de consenso
Panel en suero (inicial) y LCR si discordancia. Autoanticuerpos paraneoplásicos (intracelulares)	Identificación de encefalitis en general paraneoplásica	Detección por <i>immunoblot</i> e inmunofluorescencia: anti-Hu, Yo, Ri, CV2 (CRMP5), Ma2, amfifisina, recoverina, SOX1, titina, ZIC4, GAD65 (título alto), TR (DNER)	Alto
LCR y suero: autoanticuerpos neuronales de superficie	Identificación de EAI en general no paraneoplásica	Técnicas con células transfectadas/no fijadas: los paneles comerciales disponibles incluyen anti-NMDAR, CASPR2, LGI1, DPPX, GABA-B, AMPAR, IgLON5. Otros anticuerpos según sospecha: GFAP, anti mGluR5, GlyR, GABA-A, anti-neurexina 3A	Alto
Suero: otros autoanticuerpos neuronales	Evaluación de solapamiento con enfermedades desmielinizantes	Anti-AQP4 y anti-MOG (en suero, técnicas con células transfectadas)	Alto

- Identificar patrones imagenológicos sugestivos de otras patologías diferenciales (p.ej., enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, neoplasias).
- La RM inicial puede ser anormal en un 10-100% de los casos según la literatura. En algunos pacientes, según la evolución clínica, puede ser necesario repetirla. Alto consenso.

Patrones imagenológicos en EAI

El patrón más frecuente es la encefalitis límbica, caracterizada por hiperintensidad en T2 y FLAIR en estructuras temporomesiales, sin y con restricción en difusión y sin o con leve refuerzo postcontraste. Existen otros patrones según la distribución de las lesiones (cortical/subcortical, estriatal, diencefálico, tronco, cerebelo, encefalomielitis, meningoencefalitis). Los hallazgos descriptos pueden observarse en la [tabla 3](#).

¿Cuándo debe solicitarse un PET-FDG?

El PET-FDG es útil en la búsqueda de neoplasias sistémicas e incluye el estudio cerebral, ya que podría evidenciar alteraciones sugestivas de EAI en un contexto clínico adecuado. Puede detectar hipermetabolismo temporomesial, con áreas de compromiso similares a las observadas en RM. En pacientes con encefalitis límbica, la RM fue patológica en el 62,5% y el PET-FDG en el 77,8%⁴⁶. Los criterios diagnósticos actuales incluyen el PET-FDG como alternativa cuando la RM es normal o no puede realizarse¹¹. El PET-FDG es más sensible que la RM en la detección de compromiso temporomesial e incluso puede evidenciar hipermetabolismo en fases presintomáticas⁴⁷. Las anomalías metabólicas descriptas para EAI en PET-FDG⁴⁸ pueden observarse en la [tabla 3](#). Alto consenso.

¿Cómo interpretar los hallazgos del electroencefalograma?

El EEG es una herramienta fundamental en el estudio de EAI, tanto en la fase aguda como en el seguimiento. En la etapa aguda, su realización está indicada para identificar afectación bilateral de las regiones temporales, lo que sugiere encefalitis por HSV1 o límbica, así como para descartar status epiléptico no convulsivo (SENC) o NORSE. Además, ayuda a diferenciar otros diagnósticos, como trastornos psiquiátricos primarios, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o episodios no epilépticos. También permite detectar anomalías focales o multifocales

cuando la RM es normal, ya que los hallazgos patológicos son más frecuentes en el EEG que en la RM. Asimismo, es útil para evidenciar crisis subclínicas. En casos de EAI anti-NMDAR y anti-LGI1, el intervalo desde la presentación clínica hasta la realización del EEG suele ser más prolongado que en otras etiologías¹². Alto consenso.

Durante el seguimiento, el EEG es esencial para monitorizar la respuesta al tratamiento y la evolución clínica. Se ha observado que una mejoría gradual en el EEG tras la inmunoterapia se correlaciona con mejoría clínica⁴⁹. Los pacientes con EEG normal tienden a recuperarse más rápidamente que aquellos con anomalías persistentes⁵⁰. La presencia de patrones delta, incluido el delta-cepillo extremo (DCE), se asocia con una recuperación incompleta⁵¹. Alto consenso.

Los patrones EEG varían según la etiología de la EAI. En general, los hallazgos sugestivos incluyen actividad lenta focal, descargas periódicas lateralizadas y DCE^{11,12}. Aunque el EEG puede ser normal en menos del 3% de los casos, las descargas interictales son frecuentes (26-90%), con predominio temporal o temporal plus^{50,52}. Las crisis subclínicas se presentan en hasta el 63% de los pacientes, siendo más comunes en EAI anti-LGI1 y en casos seronegativos¹². Las crisis clínicas suelen ser unilaterales, con inicio en regiones temporales o temporal plus⁵⁰. Las alteraciones electroencefalográficas descriptas para las diferentes etiologías pueden observarse en la [tabla 3](#).

¿Qué indicaciones tiene la biopsia cerebral?

Los hallazgos histopatológicos en la EAI varían según el autoanticuerpo implicado y el tipo de antígeno diana (de superficie celular vs. intracelular). En las EAI asociadas a anticuerpos contra antígenos de superficie se observa típicamente un infiltrado inflamatorio perivascular y parenquimatoso moderado, compuesto predominantemente por linfocitos T (CD3+, con frecuencia con predominio CD8+), células B y células plasmáticas. Es común la activación y proliferación microglial, y en algunos casos se detecta depósito de inmunoglobulinas y componentes del complemento. La pérdida neuronal suele ser leve o ausente, sin destrucción neuronal citotóxica significativa por linfocitos T^{72,73}. Por el contrario, las EAI asociadas a anticuerpos contra antígenos intracelulares presentan una respuesta citotóxica T más agresiva, con infiltrados

Tabla 3 – Correlaciones imagenológicas y electroencefalográficas de las diferentes etiologías de EAI

Tipo de encefalitis	Hallazgos en resonancia magnética y PET-FDG	Hallazgos en electroencefalograma (EEG)
Anti-NMDAR	Frecuentemente normal en fase aguda. Alteraciones en corteza hipocampal. PET-FDG: hipermetabolismo anteroposterior	Interictal: RPD mal sostenido (75% sensibilidad), actividad beta difusa (52-71%), GRDA (39-50%), DCE (30-58%), DI (18-62% temporales/frontales). Ictal: crisis temporales/frontocentrales (33%), crisis subclínicas (21-61%)
Anti-Ma2	Anormal en 74%: afecta sistema límbico, diencefalo y tronco. 38% con refuerzo con contraste	Hallazgos generales de EAI
Anti-CASPR2	Normal en 70%. 24% con hiperintensidades temporomesiales bilaterales. Raro: lesiones en tronco/atrofia cerebelosa	Interictal: DI temporales bilaterales durante sueño (20%). Ictal: crisis subclínicas frecuentes (asociadas a FBDS). EEG puede ser normal incluso con FBDS
Anti-AMPA	55% con alteraciones en lóbulos temporales mesiales. Ocasional compromiso extra-temporal o cerebeloso	Hallazgos generales de EAI (DI temporales, actividad lenta difusa)
Anti-GAD	Hiperintensidad T2/FLAIR en hipocampos/amígdalas. Evolución a atrofia fronto-temporal/cerebelosa	Interictal: DI temporales más frecuentes vs. anti-NMDAR/LGI1 ($p < 0,05$). Espigas periódicas de bajo voltaje (asociadas a RM anormal). Ictal: crisis del lóbulo temporal mesial
Anti-IgLON5	Normal en mayoría. Casos raros: atrofia temporal/mesencefálica, lesiones pontinas posterolaterales y en pedúnculos cerebelosos medios, ocasional refuerzo leptomeníngeo	Hallazgos generales de EAI
Anti-Hu (ANNA-1)	Hiperintensidades T2/FLAIR temporomesiales bilaterales. Atrofia y compromiso de tronco/cerebelo	Interictal: espigas periódicas de bajo voltaje (asociadas a RM anormal). Ictal: crisis temporales mesiales
Anti-Yo	Atrofia cerebelosa progresiva. PET-FDG: hipometabolismo. RM inicialmente normal	Hallazgos generales de EAI
Anti-GlyR	Generalmente normal. Raro: inflamación temporal o lesiones parcheadas en FLAIR	
Anti-Ri (ANNA-2)	Afectación de tronco, globos pálidos/cápsulas internas. Estadios avanzados: degeneración cerebelosa	Datos EEG específicos no reportados
Anti-GABA-A	Lesiones córtico-subcorticales multifocales supratentoriales hiperintensas en T2 y FLAIR con evolución dinámica	Hallazgos generales de EAI
Anti-GABA-B	Hiperintensidad en hipocampos/amígdalas (fase aguda). Evolución a atrofia. Lesiones en tálamos/tronco	Hallazgos generales EAI
Anti-VGCC	Lesiones migratrices córtico-subcorticales con refuerzo. Necrosis cortical laminar y degeneración cerebelosa tardía	Datos EEG específicos no reportados
Anti-Zic4	Atrofia cerebelosa e hiperintensidades temporomesiales	
Anti-Kelch-like-protein-11	Alteraciones en T2/FLAIR en sistema límbico/tronco/tálamos. Atrofia cerebelosa rápida	

Fuente: Abboud et al.¹², Dubey et al.²⁵, Wei et al.⁴⁸, Morano et al.⁵⁰, Gillinder et al.⁵¹, Hartung et al.⁵³, Yuan et al.⁵⁴, Sanvito et al.⁵⁵, Van Sonderen⁵⁶, Zhang et al.⁵⁷, Dade et al.⁵⁸, Urso et al.⁵⁹, Mason Sharma et al.⁶⁰, Venkatraman y Opal⁶¹, Dalmau et al.⁶², Carvajal-González et al.⁶³, Abunada et al.⁶⁴, Abuzahra et al.⁶⁵, Wong et al.⁶⁶, Jeannin-Mayer et al.⁶⁷, Cousyn et al.⁶⁸, Schmitt et al.⁶⁹, Serdaroglu et al.⁷⁰, Heuer et al.⁷¹.

densos de linfocitos T CD8+ en contacto estrecho con neuronas, presencia frecuente de células citotóxicas positivas para granzima B y pérdida neuronal marcada. En estos casos, el daño mediado por anticuerpos o complemento no es una característica principal⁷².

La biopsia puede ser considerada cuando los estudios por imágenes, el laboratorio y el LCR no permiten aclarar la etiología de EAI que cursa con lesiones parenquimatosas en estudios de imagen. No se recomienda la biopsia cerebral de tejidos aparentemente sanos por estudios de imagen. *Consenso moderado*

¿Cuándo hay que pesquisar por neoplasia? ¿Qué marcha hay que seguir para pesquisar neoplasia?

Ante la sospecha de un síndrome paraneoplásico neurológico, la búsqueda de una neoplasia subyacente no debe

demorarse, ya que la detección y el tratamiento tempranos mejoran tanto el pronóstico oncológico como la respuesta del síndrome neurológico y reducen posibles secuelas. Aunque ciertos síndromes se asocian más frecuentemente con tumores específicos, los resultados de anticuerpos paraneoplásicos suelen no estar disponibles inicialmente para guiar la pesquisa.

En pacientes con fenotipos de alto o intermedio riesgo, o con anticuerpos de alto/intermedio riesgo, la búsqueda de neoplasia es obligatoria. Dado que los tumores pueden ser pequeños o presentar alteraciones sutiles al diagnóstico, se recomienda comenzar con estudios de imagen: tomografía computarizada (TC) de tórax, abdomen y pelvis con contraste, accesible y útil para guiar biopsias o cirugías. Sin embargo, debido a la baja sensibilidad de la TC para algunos tumores en etapas iniciales, deben complementarse con estudios

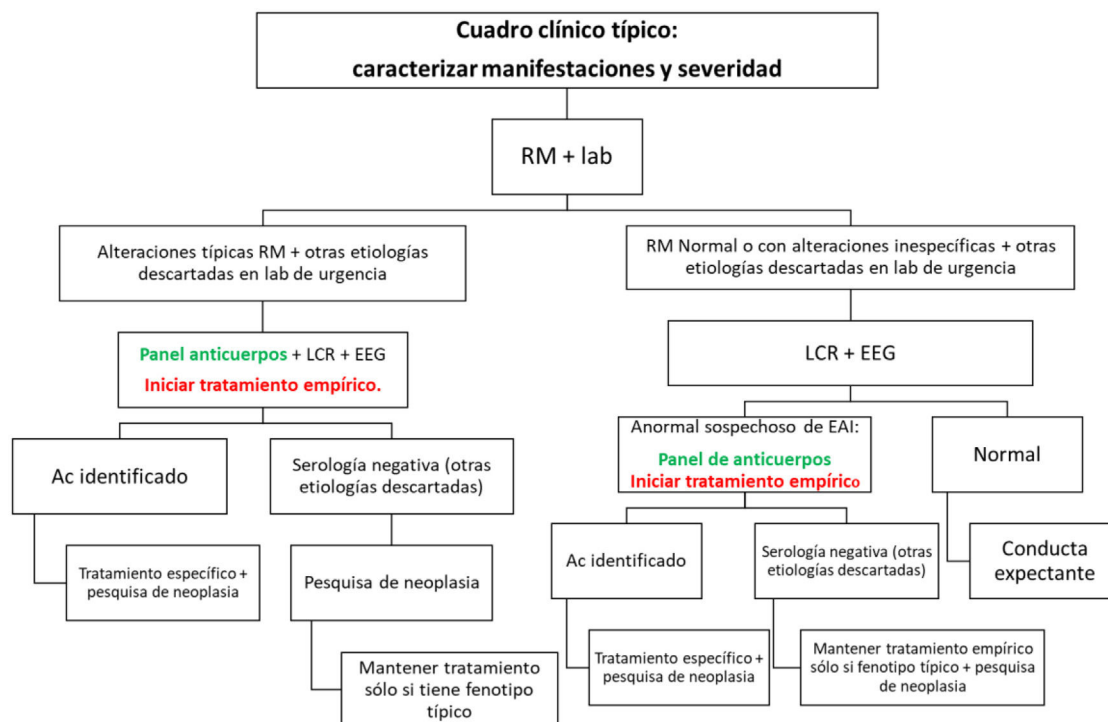


Figura 2 – Algoritmo de manejo del paciente con sospecha de EAI.

Ac: anticuerpo; **EAI:** encefalitis autoinmune; **EEG:** electroencefalograma; **Lab:** laboratorio; **LCR:** líquido cefalorraquídeo; **RM:** resonancia magnética.

adicionales según el caso: mamografía, ecografía mamaria o RM mamaria en mujeres; ecografía ginecológica o testicular, y RM pélvica si la ecografía no es concluyente.

Si los estudios iniciales son negativos, se sugiere realizar PET-TC con FDG, considerando sus limitaciones: baja captación en tumores como teratomas ováricos o lesiones menores a 5 mm, y posibles falsos positivos por captación en procesos no tumorales. **Alto consenso**

Estrategia de seguimiento:

- Alto riesgo: repetir la pesquisa cada 3-6 meses inicialmente, luego cada 6 meses hasta por 4 años.
- Riesgo intermedio: seguir la misma pauta si hay características epidemiológicas o anticuerpos asociados a neoplasia.
- Bajo riesgo: basta con el tamizaje inicial, sin repetición sistemática.

En casos de recaída o falta de respuesta al tratamiento, debe reiniciarse la búsqueda de neoplasia. En mujeres jóvenes con encefalitis anti-NMDAR refractaria puede considerarse laparotomía exploradora. En pacientes con anticuerpos anti-MA2 y fenotipo compatible, evaluar orquiectomía o biopsia testicular⁷⁴. **Alto consenso.**

Consideraciones adicionales. Los marcadores tumorales no se recomiendan para pesquisa inicial, pero podrían usarse selectivamente según contexto clínico. La radiografía simple no es adecuada para este fin. **Alto consenso.**

La [figura 2](#) muestra la integración de la marcha diagnóstica ante la sospecha de EAI y las conductas a tomar en cada situación.

Recomendaciones para el tratamiento de la EAI

El manejo terapéutico de la EAI se basa principalmente en estudios no controlados, series de casos y opinión de expertos, por lo que estas recomendaciones no deben considerarse como estándar de cuidado hasta contar con evidencia de mayor calidad proveniente de ensayos clínicos aleatorizados.

Cobertura antimicrobiana empírica

Se recomienda iniciar tratamiento antibiótico empírico con aciclovir y cobertura bacteriana según protocolos locales cuando exista sospecha de encefalitis infecciosa, particularmente ante alteraciones en el LCR y mientras se esperan los resultados diagnósticos¹². **Alto consenso.**

Tratamiento inmunomodulador e inmunosupresor

Diversas series de casos demuestran que un tratamiento temprano y agresivo mejora el pronóstico en pacientes con EAI. Por ello, debe iniciarse inmunoterapia ante alta sospecha de EAI, una vez excluida una etiología infecciosa^{11,23,34,75}. La terapia inicial puede administrarse en monoterapia o combinada, según disponibilidad local, características clínicas, gravedad de las manifestaciones y velocidad de instauración de los síntomas. La [figura 3](#) muestra la marcha terapéutica propuesta inmunomoduladora e inmunosupresora con sospecha o diagnóstico confirmado de EAI. **Alto consenso.**

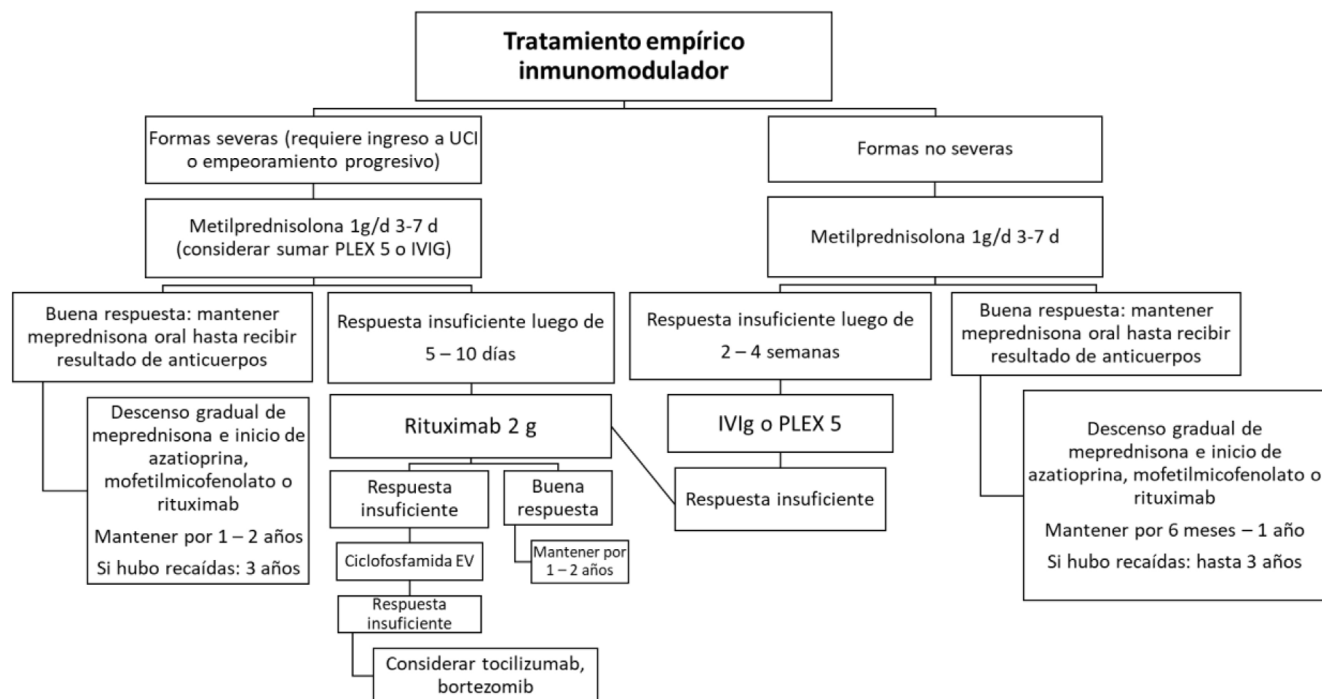


Figura 3 – Tratamiento inmunomodulador e inmunosupresor de la EAI asociada a anticuerpos de superficie celular. IVIG: inmunoglobulina intravenosa; PLEX: plasmaféresis; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Tratamiento empírico con corticoides

Se recomienda metilprednisolona 1 g/día intravenosa (IV) durante 3-7 días para lograr un efecto antiinflamatorio e inmunosupresor¹¹. En casos altamente sugestivos de encefalitis anti-LGI1 (p.ej., distonía faciobraquial) los corticoides pueden inducir una respuesta dramática⁷⁶.

Tras la dosis inicial, se sugiere un descenso gradual con prednisona oral (0,5-1 mg/kg/día) durante 4-12 semanas, según etiología y comorbilidades²¹. En pacientes con sospecha de linfoma o sarcoidosis, el inicio de esteroides debe retrasarse para evitar interferencias en el diagnóstico histopatológico¹². Alto consenso.

Tratamiento empírico con inmunoglobulinas

La inmunoglobulina intravenosa (IgIV) en dosis de 2 g/kg (repartida en 2-5 días) está indicada cuando los corticoides están contraindicados o en casos con alta sospecha de enfermedad mediada por anticuerpos³⁴. Antes de su administración, deben obtenerse muestras de suero y LCR, ya que podría alterar los resultados²¹. Alto consenso.

Tratamiento empírico con plasmaféresis

La plasmaféresis (PLEX) se recomienda en 5-10 sesiones (día por medio) como alternativa a los corticoides en casos graves, fulminantes o con contraindicaciones¹². Debe evitarse su uso inmediatamente después de IgIV o rituximab^{22,77}.

En igualdad de condiciones, puede priorizarse PLEX como terapia inicial, reservando IgIV para falta de respuesta. Alto consenso.

Tratamiento empírico combinado

En manifestaciones iniciales severas debe considerarse terapia combinada con metilprednisolona más IgIV o PLEX¹². Alto consenso.

Respuesta terapéutica

Aunque la mejoría con terapias de primera línea —especialmente en crisis epilépticas— puede reforzar la sospecha de EAI⁷⁸, no debe usarse como criterio diagnóstico definitivo, dada la posibilidad de remisión espontánea o respuesta a esteroides en otras patologías. La falta de respuesta tampoco descarta EAI. Alto consenso.

Terapia empírica de segunda línea

Si no hay mejoría clínica o radiológica tras 5-10 días (formas severas) o 2-4 semanas (formas leves), se recomienda iniciar terapia de segunda línea^{21,34}. Esta terapia también puede prevenir recaídas tempranas al suspender la inmunosupresión abruptamente⁷⁵. Las opciones a considerar son:

- Rituximab: dos dosis de 1.000 mg IV separadas por 2 semanas⁷⁹. Es preferible por su perfil de seguridad.
- Ciclofosfamida: 600-1.000 mg/m², según gravedad y balance riesgo-beneficio.

En encefalitis seronegativas, la inmunosupresión solo se justifica con fenotipos claros (p.ej., crisis faciobraquiales dis-tónicas con hiponatremia) o recurrencias^{79,80}. Alto consenso.

Inmunosupresión con diagnóstico confirmado

El tratamiento sostenido depende de múltiples factores, como el tipo de anticuerpo (mejor respuesta en anticuerpos contra

antígenos de superficie que intracelulares), gravedad inicial y respuesta al tratamiento empírico. Los anticuerpos contra antígenos intracelulares suelen asociarse a cursos más tórpidos, con pronóstico ligado a la intervención oncológica temprana^{32,79}. Alto consenso.

Opciones de mantenimiento. Rituximab: las ventajas incluyen inicio rápido, menor riesgo carcinogénico y menor necesidad de esteroides prolongados versus azatioprina o mofetil micofenolato. Útil tanto en fase aguda como en recurrencias. Ciclofosfamida: alternativa en casos seleccionados, particularmente en la EAI asociadas a anticuerpos onconeuronales²¹. Alto consenso.

En refractariedad, podrían considerarse inhibidores de IL-6 como tocilizumab o bloqueantes del proteasoma como bortezomib, especialmente en anti-NMDAR (casos anecdóticos publicados)^{75,77,81}, aunque la evidencia es escasa y existen investigaciones en curso que podrían sugerir otras terapias o contradecir los reportes de tratamientos previos. Alto consenso.

La duración óptima del mantenimiento no está establecida, pero enfoques empíricos sugieren desde 6 meses hasta 3 años, dependiendo de la gravedad del cuadro inicial y de la presencia o no de recaídas^{34,79,82}. Alto consenso.

Tratamiento del trastorno conductual EAI

Los síntomas psiquiátricos en la EAI pueden presentar buena respuesta al tratamiento inmunosupresor de primera o segunda línea^{21,83}. Sin embargo, el manejo sintomático de estas manifestaciones carece actualmente de evidencia robusta, basándose principalmente en estudios observacionales y opinión de expertos que extrapolan tratamientos de patologías psiquiátricas convencionales^{21,84}.

Los pacientes con EAI muestran particularidades farmacológicas relevantes: menor respuesta a psicofármacos convencionales y mayor riesgo de efectos adversos, especialmente con antipsicóticos típicos (haloperidol), que pueden provocar movimientos anormales, agresividad, rabdomiólisis o síndrome neuroléptico maligno^{85,86}. Por ello, cuando sea necesario, se prefieren antipsicóticos atípicos como quetiapina^{87,88}. Un aspecto crítico es que la terapia con corticoides puede exacerbar síntomas psicóticos, requiriendo en estos casos su reducción o suspensión, sustituyéndolos por neurolépticos, benzodiacepinas o litio²¹. Alto consenso.

Opciones farmacológicas según sintomatología

Para alteraciones del ánimo persistentes pueden considerarse fármacos antidepresivos (evitando tricíclicos), mientras que los estabilizadores del ánimo (valproato, carbamazepina, lamotrigina) pueden ser útiles para agitación y ansiedad, además de su efecto anti crisis epilépticas²¹. La catatonia responde generalmente a benzodiacepinas (lorazepam, diazepam), aunque con precaución en pacientes con hipoventilación^{89,90}. En casos graves o malignos, el manejo debe realizarse en unidades especializadas. Para síntomas residuales, como déficit atencional o anergia, podrían considerarse metilfenidato (con criterio estricto) o amantadina^{21,89}. Consenso moderado.

Estrategias de manejo

En casos leves sin agitación puede no requerirse tratamiento psicotrópico. Para síntomas psicóticos o conductuales disruptivos se recomienda iniciar con antipsicóticos atípicos en monoterapia. En agitación grave refractaria puede asociarse benzodiacepinas o considerarse levomepromazina (hasta 1 mg/kg/día)⁹¹. Casos extremos pueden requerir sedación profunda con ventilación mecánica (midazolam, dexmedetomidina)⁹¹. Es fundamental evitar: sedación excesiva, polifarmacia, fármacos que bajen el umbral convulsivo (clozapina) o prolonguen QT (ziprasidona), y monitorizar estrechamente los efectos adversos²¹. Alto consenso.

Terapia electroconvulsiva (TEC)

La TEC ha demostrado utilidad en psicosis grave y catatonia refractaria cuando falla la inmunoterapia^{92,93}, aunque su uso debe individualizarse cuidadosamente. Alto consenso.

Enfoques no farmacológicos

Incluyen manejo ambiental (reducción de estímulos, regulación ciclos sueño-vigilia), rehabilitación cognitiva y apoyo psicosocial. La recuperación suele ser prolongada (años) e incompleta en el 50% de los casos, persistiendo síntomas cognitivos y conductuales^{57,94}. El seguimiento interdisciplinario con enfoque familiar es fundamental⁹⁵. Alto consenso.

Manejo de síntomas cognitivos

Actualmente no existe evidencia sólida que respalde el uso de fármacos específicos (p.ej., inhibidores de colinesterasa) para el deterioro cognitivo en EAI. La rehabilitación cognitiva se basa principalmente en reportes de casos, destacándose la importancia de evaluaciones neuropsicológicas seriadas para guiar intervenciones individualizadas. Alto consenso.

Tratamiento de las crisis epilépticas en EAI

Los MAC se utilizan frecuentemente en pacientes con EAI, a pesar de la resistencia farmacológica característica descrita en este contexto. La eficacia real de los MAC en EAI no está completamente establecida, particularmente respecto a si existen subtipos específicos de EAI con mejor respuesta⁹⁶. Se recomienda un enfoque terapéutico combinado que asocie MAC e inmunosupresión para el manejo de las crisis en EAI. Cabe destacar que algunos pacientes, especialmente aquellos con anticuerpos contra antígenos extracelulares, pueden responder únicamente a la inmunosupresión, lo que sugiere una actividad epileptogénica autoinmune subyacente. La rapidez en la instauración de la inmunosupresión se asocia con mayor probabilidad de alcanzar libertad de crisis^{79,96}. Alto consenso.

Entre las opciones farmacológicas, los bloqueadores de canales de sodio podrían mostrar mayor eficacia en el control de crisis, particularmente en encefalitis anti-LGI1, aunque presentan mayor riesgo de efectos adversos. Los MAC inductores enzimáticos deben evitarse en pacientes que reciben quimioterapia debido al riesgo de interacciones farmacológicas. Las crisis faciobraquiales distónicas muestran respuesta parcial a MAC, con mejoría típica tras inmunoterapia. La epilepsia refractaria puede ser manifestación inicial de EAI asociada a anticuerpos anti-GABA-B/GABA-A o altos títulos de anti-GAD65^{22,24}. Alto consenso.

La selección del MAC debe priorizar el perfil de seguridad, considerando que el levetiracetam es frecuentemente empleado, aunque puede causar manifestaciones neuropsiquiátricas que dificultan el diagnóstico diferencial con síntomas de la enfermedad. Alternativas como lamotrigina, lacosamida y brivaracetam parecen tener menor impacto cognitivo y pueden ser consideradas²¹. En pacientes que han superado la fase aguda y permanecen libres de crisis podría valorarse la reducción gradual de MAC, manteniendo vigilancia ante posibles recurrencias^{21,79}. Alto consenso.

Para el manejo del estado epiléptico se recomienda seguir protocolos estándar con benzodiacepinas intravenosas de acción rápida, seguidas de carga con anticonvulsivantes como fenitoína, ácido valproico o levetiracetam. Los casos de NORSE requieren manejo en unidad de cuidados intensivos con coma inducido mediante midazolam, pentobarbital o propofol⁷⁹. Alto consenso.

Tratamiento de los trastornos del movimiento EAI

Los trastornos del movimiento en la EAI representan una fuente significativa de morbilidad, pudiendo causar dolor, lesiones traumáticas y disregulación autonómica. Su identificación y tratamiento precoces son fundamentales, ya que la intervención temprana puede lograr remisión completa en hasta el 80% de los casos⁹⁷. Es importante considerar que los trastornos metabólicos pueden exacerbar estas manifestaciones, las cuales a su vez pueden generar complicaciones secundarias como distonía de la musculatura torácica, cervical o respiratoria —potencialmente causando insuficiencia ventilatoria— o rabdomiólisis por movimientos hiperkinéticos sostenidos, con riesgo de insuficiencia renal aguda^{97,98}. Alto consenso.

Actualmente no existen guías basadas en evidencia para el manejo de estos trastornos, por lo que el tratamiento se basa en principios neurofisiológicos⁹⁹. Para las distonías y discinesias, cuya fisiopatología involucra hiperactividad de interneuronas colinérgicas estriatales¹⁰⁰, se emplean anticolinérgicos (trihexifenidilo, benzotropina) en combinación con fármacos GABAérgicos (benzodiacepinas, baclofeno). El tramadol ha mostrado algún beneficio potencial, aunque su uso debe ponderarse contra el riesgo de disminuir el umbral convulsivo¹⁰¹. Los antipsicóticos atípicos (quetiapina, olanzapina) pueden ser útiles en trastornos hiperkinéticos asociados a agitación o psicosis¹⁰², mientras que la tetrabenazina y sus análogos (valbenazina, deutetrabenazina) representan opciones *off-label* al reducir la liberación dopaminérgica presináptica¹⁰³. Para distonías focales refractarias, la toxina botulínica constituye una alternativa viable¹⁰⁴. Alto consenso.

El temblor, manifestación frecuente en diversas EAI, responde generalmente a betabloqueantes (propranolol) o primidona¹⁰⁵. Las mioclonías corticales, secundarias a irritabilidad neuronal, pueden manejarse con levetiracetam, valproato o clonazepam¹⁰⁶. El parkinsonismo, menos común, ha mostrado respuesta limitada a levodopa o agonistas dopaminérgicos¹⁰². Alto consenso.

La disautonomía requiere abordaje especializado, constituyendo con frecuencia un marcador de mal pronóstico¹⁰⁷. Pacientes con encefalitis anti-NMDAR u otras EAI graves suelen requerir manejo en la UCI, donde estrategias

como enfriamiento corporal, dantroleno para hipertermia, soporte ventilatorio o regulación hemodinámica son fundamentales^{34,108}. Aproximadamente el 40% de las EAI seronegativas requieren este nivel de cuidado¹⁰⁹, destacando la importancia de un enfoque multidisciplinario para estas complejas manifestaciones. Alto consenso.

Consideraciones pronósticas en EAI

La evidencia disponible sobre pronóstico y riesgo de recaída en EAI proviene principalmente de estudios observacionales, cohortes retrospectivas y consenso de expertos, lo que corresponde a un nivel de evidencia bajo a moderado. Si bien se ha identificado una amplia variedad de autoanticuerpos con características clínicas distintivas, todos comparten la capacidad de generar secuelas cognitivas y, en menor medida, discapacidad física, cuya naturaleza depende del mecanismo de acción y del blanco molecular de los anticuerpos^{11,24,110}. Alto consenso.

Los pacientes con anticuerpos anti-NMDAR, anti-LGI1 y anti-CASPR2 suelen presentar menor discapacidad física, con un 80% alcanzando puntuación ≤ 2 en la escala de Rankin modificada (mRS) a los 2 años del diagnóstico³⁰. Por el contrario, la encefalitis mediada por anticuerpos anti-GABA-B muestra peor evolución, con mayor frecuencia de secuelas cognitivas y motoras¹¹¹. Entre los factores asociados a peor pronóstico destacan: estado epiléptico, puntuación mRS 3-6, alteración de conciencia, complicaciones infecciosas pulmonares, necesidad de ventilación mecánica, relación neutrófilo/linfocito elevada y niveles bajos de albúmina¹¹¹. Por otro lado, la resección tumoral temprana (cuando está presente) y el inicio precoz de inmunoterapia agresiva se asocian con menor riesgo de secuelas cognitivas irreversibles^{11,83}. Alto consenso.

Para la estratificación pronóstica se han desarrollado escalas como la *Neuroimmunologic Early Onset Severity* (NOEs), que evalúa cinco ítems (alteración de conciencia, ingreso a UCI, ventilación mecánica, estado epiléptico y anomalías en RM) y predice riesgo de mortalidad en encefalitis anti-NMDAR¹¹², pudiendo ser implementada al momento del ingreso del paciente al hospital. La *Clinical Assessment Scale in Encephalitis* (CASE), con nueve dominios clínicos, es útil para monitorear la evolución y la respuesta terapéutica en todos los tipos de EAI, y puede ser utilizada en el seguimiento posterior²⁶. Alto consenso.

El riesgo de recaída, definido como empeoramiento agudo/subagudo tras ≥ 1 mes de mejoría o estabilidad^{113,114}, varía según el tipo de anticuerpo: 15% en anti-NMDAR, 4-20% en anti-LGI1, 63% en anti-GABA-B y 11-20% en anti-CASPR2^{111,115,116}. El tratamiento con rituximab podría reducir este riesgo, aunque sin significación estadística¹¹⁶. Cabe destacar que aproximadamente el 40% de los pacientes adultos experimentan recaídas, siendo menos frecuentes en encefalitis anti-NMDAR¹¹⁴. Alto consenso.

El pronóstico en EAI representa un desafío debido a la heterogeneidad de resultados según subtipo, presencia de neoplasia y su manejo^{117,118}. Si bien el 75-85% de los pacientes con encefalitis anti-NMDAR logran buenos resultados funcionales (mRS 0-2)^{62,119}, la recuperación suele ser prolongada (años) e incompleta en el 50% de los casos, con persistencia

de síntomas cognitivos y neuropsiquiátricos como agitación, labilidad emocional, ansiedad y depresión^{57,94}. Esto subraya la importancia del seguimiento interdisciplinario con enfoque en rehabilitación y apoyo psicosocial^{92,95}. Alto consenso.

El monitoreo postratamiento debe centrarse en la evaluación clínica, ya que las recaídas se definen por síntomas nuevos y no solo por cambios en RM o LCR. Si bien estos estudios pueden aportar información complementaria, no son determinantes para diagnosticar recaída en ausencia de manifestaciones clínicas. Alto consenso.

EAI asociada a inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) / checkpoint inhibitors

Debe sospecharse EAI en pacientes que presentan compromiso cognitivo, conductual o crisis epilépticas que recibieron ICI dentro del último año, luego de haberse descartado etiología metabólica, infecciosa, vascular u oncológica. En toda sospecha de EAI asociada a ICI debe realizarse RMI cerebral y estudio de LCR. La afectación topográfica es más frecuente focal, manifestada como encefalitis límbica, en forma aislada o combinada con compromiso de tronco, diencefálico o cerebeloso. El LCR de la EAI asociada a ICI suele mostrar pleocitosis, con presencia de bandas oligoclonales^{120,121}. Alto consenso.

El tratamiento de la EAI asociada a ICI es el mismo que el propuesto para las otras etiologías de ICI. En general se espera una rápida respuesta, sin secuelas. Se recomienda la suspensión de la ICI, y evitar este mecanismo de acción, en caso de requerir un reinicio de tratamiento. En caso que no estén dadas las condiciones para seguir esta recomendación, se aconseja seguimiento estrecho de aparición de nuevos síntomas neurológicos, y estudio precoz y tratamiento ante la sospecha de recaída de la EAI^{120,121}. Alto consenso.

Comentarios finales

Es esencial que los médicos, especialmente neurólogos de todas las subespecialidades, estén capacitados para detectar tempranamente los síntomas y signos, diagnosticar con precisión y tratar con rapidez esta enfermedad, que cuenta con terapias potencialmente resolutivas, aunque la evidencia aún se encuentra en desarrollo.

Asimismo, los sistemas de salud y las autoridades regulatorias deben respaldar la realización de pruebas de anticuerpos y otros procedimientos de alto costo en casos sospechosos, como se señala en este consenso, dado que la demanda aumentará en paralelo al crecimiento de la prevalencia. La disponibilidad de nuevos anticuerpos, como el IGLON-5, también requiere apoyo para su implementación en nuestro país.

La investigación clínica en EAI es prometedora y fundamental¹²², ya que persisten múltiples interrogantes que requieren evidencia de alta calidad metodológica, entre ellos la verdadera prevalencia de la enfermedad, la frecuencia de anticuerpos en la población general y su valor patológico, la definición de respuesta terapéutica satisfactoria y la identificación de los mejores biomarcadores (clínicos, de imagen, de laboratorio, escalas) para el monitoreo de la evolución.

El objetivo de este consenso es ofrecer parámetros generales para la práctica clínica, reconociendo que cada caso

merece un análisis individualizado. El capítulo de tratamiento enfatiza que las recomendaciones propuestas no deben considerarse un estándar de cuidado ni una barrera para futuras investigaciones terapéuticas, especialmente en el contexto de ensayos clínicos aleatorizados internacionales que evalúan nuevas opciones terapéuticas en EAI asociada a anticuerpos NMDA y LGI1, con resultados preliminares alentadores.

Una limitación de este consenso es su base en opiniones de expertos; sin embargo, su fortaleza reside en la ausencia de conflictos de interés, la diversidad de los subespecialistas participantes y su representatividad de la práctica clínica habitual en nuestro país.

En resumen, la problemática planteada representa una alerta para toda la comunidad médica. Es imperativo que tanto los especialistas como los médicos de atención primaria tomen conciencia de la importancia creciente de esta patología, y que las políticas sanitarias se adapten y fortalezcan para afrontar eficazmente este desafío diagnóstico. Solo mediante una colaboración estrecha y una respuesta proactiva será posible lograr mejores resultados para los pacientes, sus familias y el sistema socioeconómico en su conjunto.

Financiación

Este estudio no contó con financiación ni apoyo externo.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflictos de intereses vinculados directamente con las recomendaciones realizadas en este consenso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, McKeon A, Lopez-Chiriboga AS, Lennon VA, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol*. 2018;83:166-77, <http://dx.doi.org/10.1002/ana.25131>. PMID: 29293273; PMCID: PMC6011827.
2. Hermetter C, Fazekas F, Hochmeister S. Systematic review: Syndromes, early diagnosis, and treatment in autoimmune encephalitis. *Front Neurol*. 2018;9:706, <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2018.00706>. PMID: 30233481; PMCID: PMC6135049.
3. PubMed. Bethesda (MD): National Library of Medicine. 2024. autoimmune encephalitis [MeSH] AND («2024 0187[Date - Publication]) [consultado 8 Abr 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=autoimmune+encephalitis+%5BMeSH%5D&filter=years.2024-2024>.
4. Flanagan EP, Geschwind MD, Lopez-Chiriboga AS, Blackburn KM, Turaga S, Binks S, et al. Autoimmune encephalitis misdiagnosis in adults. *JAMA Neurol*. 2023;80:30-9, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.4251>. PMID: 36441519; PMCID: PMC9706400.
5. Cubas Guillen JF, Cristalli CAA, Berrios W, Deschle F, Dorman G, Boccazzi JF, et al. Etiologies of rapidly progressive dementias: A systematic review and meta-analysis of causes in worldwide and Latin America. *J Alzheimers Dis Rep*. 2025;9, <http://dx.doi.org/10.1177/25424823251314505>. PMID: 40034520; PMCID: PMC11864264.

6. Acosta JN, Ricciardi ME, Alessandro L, Carnevale M, Farez MF, Nagel V, et al. Diagnosis of rapidly progressive dementia in a referral center in Argentina. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2020;34:54-8, <http://dx.doi.org/10.1097/WAD.0000000000000337>. PMID: 31464690.
7. Da Prat de Magalhaes GADP, Rojas GJ, Parisi VL, Persi GG, Bullrich MB, Lisei D, et al. Estudio de registro de las demencias rápidamente progresivas en un centro de alta complejidad: hacia un diagnóstico adecuado de las demencias autoinmunes en nuestro país. *Neurol Arg.* 2017;9:173-85, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2017.05.004>.
8. Palacios S, Manin A, Dorman GS, Kim LM, Núñez MR, Villa AM. Secuelas cognitivas en encefalitis inmunomediadas: Cohorte de pacientes en Argentina. *Medicina (B Aires).* 2023;83:402-10. PMID: 37379537.
9. Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lázaro P, et al. *The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual.* Santa Monica, CA: RAND Corporation; 2001.
10. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n71>.
11. 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, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9).
12. Abboud H, Probasco JC, Irani S, Ances B, Benavides DR, Bradshaw M, et al., Autoimmune Encephalitis Alliance Clinicians Network. Autoimmune encephalitis: Proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;92:757-68, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2020-325300>. PMID: 33649022; PMCID: PMC8223680.
13. Espinola-Nadurille M, Restrepo-Martínez M, Bayliss L, Flores-Montes E, Rivas-Alonso V, Vargas-Cañas S, et al. Neuropsychiatric phenotypes of anti-NMDAR encephalitis: A prospective study. *Psychol Med.* 2023;53:4266-74, <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291722001027>. PMID: 35534479.
14. Bien CG, Rohleder C, Mueller JK, Bien CI, Koethe D, Leewe FM. Neural autoantibodies in cerebrospinal fluid and serum in clinical high risk for psychosis, first-episode psychosis, and healthy volunteers. *Front Psychiatry.* 2021;12:654602, <http://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2021.654602>. PMID: 33841216; PMCID: PMC8032926.
15. Blackman G, Lim MF, Pollak T, al-Diwani A, Symmonds M, Mazumder A, et al. The clinical relevance of serum versus CSF NMDAR autoantibodies associated exclusively with psychiatric features: A systematic review and meta-analysis of individual patient data. *J Neurol.* 2022;269:5302-11, <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-022-11224-6>. PMID: 35790561; PMCID: PMC9467941.
16. Geschwind MD, Haman A, Miller BL. Rapidly progressive dementia. *Neurol Clin.* 2007;25:783-807, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2007.04.001>. PMID: 17659190; PMCID: PMC2706263.
17. Wu H, Wu C, Zhou Y, Huang S, Zhu S. Catatonia in adult anti-NMDAR encephalitis: An observational cohort study. *BMC Psychiatry.* 2023;23:94, <http://dx.doi.org/10.1186/s12888-022-04505-x>. PMID: 36750806; PMCID: PMC9903498.
18. Lee ST, Abboud H, Irani SR, Nakajima H, Piquet AL, Pittock SJ, et al. Innovation and optimization in autoimmune encephalitis trials: The design and rationale for the phase 3, randomized study of satralizumab in patients with NMDAR-IgG-antibody-positive or LGI1-IgG-antibody-positive autoimmune encephalitis (CIELO). *Front Neurol.* 2024;15:1437913, <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2024.1437913>.
19. Brenner J, Crijnen Y, Kulderij I, Ruhe C, Tolido A, Kersten L, et al. PROSE: A newly developed patient-reported outcome scale for encephalitis. *Neurology.* 2024;103 7 Suppl 1:S117-S117.
20. Kelly MJ, Wagner B, Ceronie B, Strippel C, Lin AY, Handel A, et al. Capturing what matters: Patient-reported LGI1-ANTibody encephalitis outcome RatiNg scale (LANTERN). *Ann Clin Transl Neurol.* 2025, <http://dx.doi.org/10.1002/acn3.70006>. PMID: 39996410.
21. Hahn C, Budhram A, Alikhani K, Alohalay N, Beecher G, Blevins G, et al. Canadian Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis in Adults. *Can J Neurol Sci.* 2024;1-21, <http://dx.doi.org/10.1017/cjn.2024.16>. PMID: 38312020.
22. Zuliani L, Nosadini M, Gastaldi M, Spatola M, Iorio R, Zoccarato M, et al. Management of antibody-mediated autoimmune encephalitis in adults and children: Literature review and consensus-based practical recommendations. *Neurol Sci.* 2019;40:2017-30, <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-019-03930-3>. PMID: 31161339.
23. Irani SR, Stagg CJ, Schott JM, Rosenthal CR, Schneider SA, Pettingill P, et al. Faciobrachial dystonic seizures: The influence of immunotherapy on seizure control and prevention of cognitive impairment in a broadening phenotype. *Brain.* 2013;136 Pt 10:3151-62, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awt212>. PMID: 24014519.
24. Orozco E, Valencia-Sanchez C, Britton J, Dubey D, Flanagan EP, Lopez-Chiriboga AS, et al. Autoimmune encephalitis criteria in clinical practice. *Neurol Clin Pract.* 2023;13:e200151, <http://dx.doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000151>. PMID: 37124463; PMCID: PMC10132262.
25. Dubey D, Singh J, Britton JW, Pittock SJ, Flanagan EP, Lennon VA, et al. Predictive models in the diagnosis and treatment of autoimmune epilepsy. *Epilepsia.* 2017;58:1181-9, <http://dx.doi.org/10.1111/epi.13797>. PMID: 28555833.
26. Lim JA, Lee ST, Moon J, Jun JS, Kim TJ, Shin YW, et al. Development of the clinical assessment scale in autoimmune encephalitis. *Ann Neurol.* 2019;85:352-8, <http://dx.doi.org/10.1002/ana.25421>. PMID: 30675918.
27. Mohammad SS, Ramanathan S, Brilot F, Dale RC. Autoantibody-associated movement disorders. *Neuropediatrics.* 2013;44:336-45, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1358603>. PMID: 24203856.
28. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol.* 2011;10:63-74, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70253-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70253-2). PMID: 21163445; PMCID: PMC3158385.
29. Honnorat J, Joubert B. Movement disorders in autoimmune encephalitis and paraneoplastic neurological syndromes. *Rev Neurol (Paris).* 2018;174:597-607, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2018.07.006>. PMID: 30201423.
30. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75:1135-40, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2003.034447>. PMID: 15258215; PMCID: PMC1739186.
31. He J, Lian Y. Clinical study of autonomic dysfunction in patients with autoimmune encephalitis. *Immunobiology.* 2023;228:152711,

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.imbio.2023.152711>. PMID: 37543010.
32. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol.* 2008;7:327–40, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70060-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70060-7).
 33. Yan L, Zhang S, Huang X, Tang Y, Wu J. Clinical study of autonomic dysfunction in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Front Neurol.* 2021;12:609750, <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2021.609750>. PMID: 33613429; PMCID: PMC7894204.
 34. 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, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70310-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70310-1). PMID: 23290630; PMCID: PMC3563251.
 35. Yu Y, Wu Y, Cao X, Li J, Liao X, Wei J, et al. The clinical features and prognosis of anti-NMDAR encephalitis depends on blood brain barrier integrity. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;47:102604, <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2020.102604>. PMID: 33130468.
 36. Sansing LH, Tüzün E, Ko MW, Baccon J, Lynch DR, Dalmau J. A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007;3:291–6, <http://dx.doi.org/10.1038/ncpneuro0493>. PMID: 17479076; PMCID: PMC1936221.
 37. Gaig C, Graus F, Compta Y, Högl B, Bataller L, Brüggenmann N, et al. Clinical manifestations of the anti-IgLON5 disease. *Neurology.* 2017;88:1736–43, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000003887>. PMID: 28381508; PMCID: PMC5409845.
 38. Honorat JA, Komorowski L, Josephs KA, Fechner K, St Louis EK, Hinson SR, et al. IgLON5 antibody: Neurological accompaniments and outcomes in 20 patients. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017;4:e385, <http://dx.doi.org/10.1212/NXI.0000000000000385>. PMID: 28761904; PMCID: PMC5515599.
 39. Solomon T, Michael BD, Smith PE, Sanderson F, Davies NW, Hart IJ, et al., National Encephalitis Guidelines Development and Stakeholder Groups. Management of suspected viral encephalitis in adults — Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. *J Infect.* 2012;64:347–73, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2011.11.014>. PMID: 22120595.
 40. Blinder T, Lewerenz J. Cerebrospinal fluid findings in patients with autoimmune encephalitis — A systematic analysis. *Front Neurol.* 2019;10:804, <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2019.00804>. PMID: 31404257; PMCID: PMC6670288.
 41. Hébert J, Gros P, Lapointe S, Amtashar FS, Steriade C, Maurice C, et al. Searching for autoimmune encephalitis: Beware of normal CSF. *J Neuroimmunol.* 2020;345:577285, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577285>. PMID: 32563126; PMCID: PMC7376817.
 42. Lan W, Li J, Ai P, Luo W. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: Clinical analysis and review of 15 cases. *Acta Neurol Belg.* 2023;123:1465–79, <http://dx.doi.org/10.1007/s13760-023-02268-0>. PMID: 37079256; PMCID: PMC10117260.
 43. Kerstens J, Schreurs MWJ, de Vries JM, Neuteboom RF, Brenner J, Crijnen YS, et al. Autoimmune encephalitis and paraneoplastic neurologic syndromes: A nationwide study on epidemiology and antibody testing performance. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2024;11:e200318, <http://dx.doi.org/10.1212/NXI.0000000000200318>. PMID: 39467237; PMCID: PMC11521097.
 44. Ricken G, Schwaiger C, de Simoni D, Pichler V, Lang J, Glatter S, et al. Detection methods for autoantibodies in suspected autoimmune encephalitis. *Front Neurol.* 2018;9:841, <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2018.00841>. PMID: 30364136; PMCID: PMC6191500.
 45. Saiz A, Blanco Y, Sabater L, González F, Bataller L, Casamitjana R, et al. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain.* 2008;131 Pt 10:2553–63, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awn183>. PMID: 18687732.
 46. Baumgartner A, Rauer S, Mader I, Meyer PT. Cerebral FDG-PET and MRI findings in autoimmune limbic encephalitis: Correlation with autoantibody types. *J Neurol.* 2013;260:2744–53, <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-013-7048-2>. PMID: 23900756.
 47. Leypoldt F, Buchert R, Kleiter I, Marienhagen J, Gelderblom M, Magnus T, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: Distinct pattern of disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83:681–6, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2011-301969>. PMID: 22566598; PMCID: PMC3740122.
 48. Wei YC, Tseng JR, Wu CL, Su FC, Weng WC, Hsu CC, et al. Different FDG-PET metabolic patterns of anti-AMPA and anti-NMDAR encephalitis: Case report and literature review. *Brain Behav.* 2020;10:e01540, <http://dx.doi.org/10.1002/brb3.1540>. PMID: 31985135; PMCID: PMC7066351.
 49. Baysal-Kirac L, Tuzun E, Altindag E, Ekizoglu E, Kinay D, Bilgic B, et al. Are there any specific EEG findings in autoimmune epilepsies? *Clin EEG Neurosci.* 2016;47:224–34, <http://dx.doi.org/10.1177/1550059415595907>. PMID: 26240088.
 50. Morano A, Fanella M, Cerulli Irelli E, Barone FA, Fisco G, Orlando B, et al. Seizures in autoimmune encephalitis: Findings from an EEG pooled analysis. *Seizure.* 2020;83:160–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2020.10.019>. PMID: 33161244.
 51. Gillinder L, Warren N, Hartel G, Dionisio S, O’Gorman C. EEG findings in NMDA encephalitis — A systematic review. *Seizure.* 2019;65:20–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2018.12.015>. PMID: 30597400.
 52. Bozzetti S, Rossini F, Ferrari S, Delogu R, Cantalupo G, Marchioreto F, et al. Epileptic seizures of suspected autoimmune origin: A multicentre retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91:1145–53, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2020-323841>. PMID: 32859745.
 53. Hartung TJ, Bartels F, Kuchling J, Krohn S, Leidel J, Mantwill M, et al. MRI findings in autoimmune encephalitis. *Rev Neurol (Paris).* 2024;180:895–907, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2024.08.006>. PMID: 39358087.
 54. Yuan L, Mao G, Zhang Y, Xu Y, Chen Q, Shan B, et al. Typical metabolic pattern of 18F-FDG PET in Anti-NMDAR encephalitis in the acute and subacute phases and its correlation with T2 FLAIR-MRI features. *BMC Neurosci.* 2023;24:51, <http://dx.doi.org/10.1186/s12868-023-00823-2>. PMID: 37749547; PMCID: PMC10521454.
 55. Sanvito F, Pichiecchio A, Paoletti M, Rebella G, Resaz M, Benedetti L, et al. Autoimmune encephalitis: What the radiologist needs to know. *Neuroradiology.* 2024;66:653–75, <http://dx.doi.org/10.1007/s00234-024-03318-x>. PMID: 38507081; PMCID: PMC11031487.
 56. Van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, Jiskoot LC, Sanchez E, de Bruijn MA, et al. Anti-LGI1 encephalitis: Clinical

- syndrome and long-term follow-up. *Neurology*. 2016;87:1449–56, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000003173>. PMID: 27590293.
57. Zhang TY, Cai MT, Zheng Y, Lai QL, Shen CH, Qiao S, et al. Anti-alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor encephalitis: A review. *Front Immunol*. 2021;12:652820, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.652820>.
 58. Dade M, Giry M, Berzero G, Benazra M, Huberfeld G, Leclercq D, et al. Quantitative brain imaging analysis of neurological syndromes associated with anti-GAD antibodies. *Neuroimage Clin*. 2021;32:102826, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102826>. PMID: 34563986; PMCID: PMC8476448.
 59. Urso D, de Blasi R, Anastasia A, Gnoni V, Rizzo V, Nigro S, et al. Neuroimaging findings in a patient with anti-IgLON5 disease: Cerebrospinal fluid dynamics abnormalities. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12:849, <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics12040849>. PMID: 35453897; PMCID: PMC9028205.
 60. Mason Sharma A, Birnhak A, Sanborn E, Bhana N, Kazmi K, Thon JM, et al. Neuroimaging mimics of anoxic brain injury: A review. *J Neuroimaging*. 2023;33:467–76, <http://dx.doi.org/10.1111/jon.13106>. PMID: 37070435.
 61. Venkatraman A, Opal P. Paraneoplastic cerebellar degeneration with anti-Yo antibodies — a review. *Ann Clin Transl Neurol*. 2016;3:655–63, <http://dx.doi.org/10.1002/acn3.328>. PMID: 27606347; PMCID: PMC4999597.
 62. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: Case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2008;7:1091–8, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70224-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70224-2). PMID: 18851928; PMCID: PMC2607118.
 63. Carvajal-González A, Leite MI, Waters P, Woodhall M, Coutinho E, Balint B, et al. Glycine receptor antibodies in PERM and related syndromes: Characteristics, clinical features and outcomes. *Brain*. 2014;137 Pt 8:2178–92, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awu142>.
 64. Abunada M, Nierobisch N, Ludovichetti R, Simmen C, Terziev R, Togni C, et al. Autoimmune encephalitis: Early and late findings on serial MR imaging and correlation to treatment timepoints. *Eur J Radiol Open*. 2024;12:100552, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejro.2024.100552>. PMID: 38327544; PMCID: PMC10847996.
 65. Abuzahra S, Abuhassan A, Maree M, Makkawi M. Anti-Zic4 paraneoplastic cerebellar degeneration with mesial temporal lobe hyperintensity in a patient with papillary thyroid carcinoma: A case report and review of the literature. *Cureus*. 2023;15:e36164, <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.36164>.
 66. Wong JK, Yu J, Patterson A, Carlson A, Wagle Shukla A. Clinical and imaging features of newly recognized Kelch-like protein 11 paraneoplastic syndrome. *Neurology*. 2020;95:134–5, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000009895>. PMID: 32561677; PMCID: PMC7455351.
 67. Jeannin-Mayer S, André-Obadia N, Rosenberg S, Boutet C, Honnorat J, Antoine JC, et al. EEG analysis in anti-NMDA receptor encephalitis: Description of typical patterns. *Clin Neurophysiol*. 2019;130:289–96, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2018.10.017>. PMID: 30611120.
 68. Cousyn L, Lambrecq V, Houot M, Shor N, Nguyen-Michel VH, Frazzini V, et al. Seizures in autoimmune encephalitis: Specific features based on a systematic comparative study. *Epileptic Disord*. 2021;23:879–92, <http://dx.doi.org/10.1684/epd.2021.1355>. PMID: 34704941.
 69. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D. Extreme delta brush: A unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2012;79:1094–100, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182698cd8>. PMID: 22933737; PMCID: PMC3525298.
 70. Serdaroğlu E, Tezer FI, Saygi S. Autoimmune epilepsy and/or limbic encephalitis can lead to changes in sleep spindles. *Noro Psikiyatr Ars*. 2018;55:320–4, <http://dx.doi.org/10.5152/npa.2017.19442>. PMID: 30622387; PMCID: PMC6300832.
 71. Heuer C, Disse L, Ledergerber D, Jelcic I, Imbach LL. EEG-Delta brushes in DPPX encephalitis — Welcome to the club. *Clin Neurophysiol Pract*. 2022;8:12–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cnp.2022.11.003>. PMID: 36583162; PMCID: PMC9792293.
 72. Bien CG, Vincent A, Barnett MH, Becker AJ, Blümcke I, Graus F, et al. Immunopathology of autoantibody-associated encephalitides: Clues for pathogenesis. *Brain*. 2012;135 Pt 5:1622–38, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/aww082>. PMID: 22539258.
 73. Zrzavy T, Endmayr V, Bauer J, Macher S, Mossaheb N, Schwaiger C, et al. Neuropathological variability within a spectrum of NMDAR-encephalitis. *Ann Neurol*. 2021;90:725–37, <http://dx.doi.org/10.1002/ana.26223>. PMID: 34562035.
 74. Titulaer MJ, Sofiëtti R, Dalmau J, Gilhus NE, Giometto B, Graus F, et al., European Federation of Neurological Societies. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2011;18:19–e3, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03220.x>. PMID: 20880069; PMCID: PMC3086523.
 75. Nosadini M, Mohammad SS, Ramanathan S, Brilot F, Dale RC. Immune therapy in autoimmune encephalitis: A systematic review. *Expert Rev Neurother*. 2015;15:1391–419, <http://dx.doi.org/10.1586/14737175.2015.1115720>. PMID: 26559389.
 76. Rodriguez A, Klein CJ, Sechi E, Alden E, Basso MR, Pudumjee S, et al. LGI1 antibody encephalitis: Acute treatment comparisons and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93:309–15, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2021-327302>. PMID: 34824144; PMCID: PMC8862031.
 77. Dubey D, Kothapalli N, McKeon A, Flanagan EP, Lennon VA, Klein CJ, et al. Predictors of neural-specific autoantibodies and immunotherapy response in patients with cognitive dysfunction. *J Neuroimmunol*. 2018;323:62–72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2018.07.009>. PMID: 30196836.
 78. Toledano M, Britton JW, McKeon A, Shin C, Lennon VA, Quek AM, et al. Utility of an immunotherapy trial in evaluating patients with presumed autoimmune epilepsy. *Neurology*. 2014;82:1578–86, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.000000000000383>. PMID: 24706013; PMCID: PMC4013813.
 79. Abboud H, Probasco J, Irani SR, Ances B, Benavides DR, Bradshaw M, et al. Autoimmune encephalitis: Proposed recommendations for symptomatic and long-term management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;93:897–907, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2020-325302>.
 80. Lee WJ, Lee HS, Kim DY, Lee HS, Moon J, Park KI, et al. Seronegative autoimmune encephalitis: Clinical characteristics and factors associated with outcomes. *Brain*. 2022;145:3509–21, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awac166>. PMID: 35512357.
 81. Panzer JA, Lynch DR. Neuroimmunology: Treatment of anti-NMDA receptor encephalitis — time to be bold? *Nat Rev*

- Neurol. 2013;9:187–9, <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2013.31>.
82. Ariño H, Armangué T, Petit-Pedrol M, Sabater L, Martínez-Hernández E, Hara M, et al. Anti-LGI1-associated cognitive impairment: Presentation and long-term outcome. *Neurology*. 2016;87:759–65.
 83. Hébert J, Day GS, Steriade C, Wennberg RA, Tang-Wai DF. Long-term cognitive outcomes in patients with autoimmune encephalitis. *Can J Neurol Sci*. 2018;45:540–4, <http://dx.doi.org/10.1017/cjn.2018.33>. PMID: 29936915.
 84. Oldham M. Autoimmune encephalopathy for psychiatrists: When to suspect autoimmunity and what to do next. *Psychosomatics*. 2017;58:228–44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.psych.2017.02.014>. PMID: 28545782.
 85. Coffey MJ, Cooper JJ. Electroconvulsive therapy in anti-n-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: A case report and review of the literature. *J ECT*. 2016;32:225–9, <http://dx.doi.org/10.1097/YCT.0000000000000334>. PMID: 27295461.
 86. Najjar S, Pearlman D, Devinsky O, Najjar A, Nadkarni S, Butler T, et al. Neuropsychiatric autoimmune encephalitis without VGKC-complex, NMDAR, and GAD autoantibodies: Case report and literature review. *Cogn Behav Neurol*. 2013;26:36–49, <http://dx.doi.org/10.1097/WNN.0b013e31828b6531>.
 87. Marinas JE, Matveychuk D, McCombe JA, Tymchuk S, Dursun SM, Baker GB. Paraneoplastic and autoimmune encephalitis: Alterations of mood and emotion. *Handb Clin Neurol*. 2021;183:221–34, <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-822290-4.00010-4>.
 88. Liu Y, Tian Y, Guo R, Xu X, Zhang M, Li Z, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: Retrospective analysis of 15 cases, literature review, and implications for gynecologists. *J Healthc Eng*. 2022;2022:4299791–9, <http://dx.doi.org/10.1155/2022/4299791>.
 89. Rogers JP, Oldham MA, Fricchione G, Northoff G, Ellen Wilson J, Mann SC, et al. Evidence-based consensus guidelines for the management of catatonia: Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2023;37:327–69, <http://dx.doi.org/10.1177/02698811231158232>. PMID: 37039129; PMCID: PMC10101189.
 90. Kraitler FG, May DT, Slauer RD, Abburi N, Eckstein C, Shah S, et al. Catatonia in anti-NMDA receptor encephalitis: A case series and approach to improve outcomes with electroconvulsive therapy. *BMJ Neurol Open*. 2024;6:e000812, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjno-2024-000812>. PMID: 39564516; PMCID: PMC11575251.
 91. Schievelde JNM, Strik JJMH, van Kraaij S, Nicolai J. Psychiatric manifestations and psychopharmacology of autoimmune encephalitis: A multidisciplinary approach. *Handb Clin Neurol*. 2019;165:285–307, <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-64012-3.00017-4>. PMID: 31727218.
 92. Loughan AR, Allen A, Perna R, Malkin MG. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A review and neuropsychological case study. *Clin Neuropsychol*. 2016;30:150–63, <http://dx.doi.org/10.1080/13854046.2015.1132772>.
 93. Tanguturi YC, Cundiff AW, Fuchs C. Anti-N-methyl d-aspartate receptor encephalitis and electroconvulsive therapy: Literature review and future directions. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2019;28:79–89, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chc.2018.07.005>.
 94. Seery N, Butzkueven H, O'Brien TJ, Monif M. Contemporary advances in anti-NMDAR antibody (Ab)-mediated encephalitis. *Autoimmun Rev*. 2022;21:103057, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2022.103057>.
 95. Scheer S, John RM. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children and adolescents. *J Pediatr Health Care*. 2016;30:347–58, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedhc.2015.09.004>.
 96. Vogrig A, Gigli GL, Nilo A, Pauletto G, Valente M. Seizures, epilepsy, and NORSE secondary to autoimmune encephalitis: A practical guide for clinicians. *Biomedicines*. 2022;11:44, <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines11010044>. PMID: 36672553; PMCID: PMC9855825.
 97. Schaefer SM, Rostami R, Greer DM. Movement disorders in the intensive care unit. *Semin Neurol*. 2016;36:607–14, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1592356>. PMID: 27907965.
 98. Ali F, Wijndicks EF. Treatment of movement disorder emergencies in autoimmune encephalitis in the neurosciences ICU. *Neurocrit Care*. 2020;32:286–94, <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-019-00875-5>.
 99. Cossu G, Colosimo C. Hyperkinetic movement disorder emergencies. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17:6, <http://dx.doi.org/10.1007/s11910-017-0712-7>. PMID: 28168537.
 100. Gittis AH, Leventhal DK, Fensterheim BA, Pettibone JR, Berke JD, Kreitzer AC. Selective inhibition of striatal fast-spiking interneurons causes dyskinesias. *J Neurosci*. 2011;31:15727–31, <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3875-11.2011>. PMID: 22049415; PMCID: PMC3226784.
 101. Seifi A, Kitchen DL. Management of dyskinesia in anti-NMDAR encephalitis with tramadol. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016;147:105–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.06.003>. PMID: 27343709.
 102. Mohammad SS, Jones H, Hong M, Nosadini M, Sharpe C, Pillai SC, et al. Symptomatic treatment of children with anti-NMDAR encephalitis. *Dev Med Child Neurol*. 2016;58:376–84, <http://dx.doi.org/10.1111/dmcn.12882>. PMID: 26330176.
 103. Peckham AM, Nicewonder JA. VMAT2 inhibitors for tardive dyskinesia — Practice implications. *J Pharm Pract*. 2019;32:450–7, <http://dx.doi.org/10.1177/0897190018756512>. PMID: 29455579.
 104. Jankovic J. An update on new and unique uses of botulinum toxin in movement disorders. *Toxicon*. 2018;147:84–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxicon.2017.09.003>. PMID: 28888928.
 105. Puschmann A, Wszolek ZK. Diagnosis and treatment of common forms of tremor. *Semin Neurol*. 2011;31:65–77, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1271312>. PMID: 21321834; PMCID: PMC3907068.
 106. Caviness JN. Treatment of myoclonus. *Neurotherapeutics*. 2014;11:188–200, <http://dx.doi.org/10.1007/s13311-013-0216-3>. PMID: 24037428; PMCID: PMC3899494.
 107. Schubert J, Brämer D, Huttner HB, Gerner ST, Fuhrer H, Melzer N, et al. GENERATE and IGNITE network. Management and prognostic markers in patients with autoimmune encephalitis requiring ICU treatment. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018;6:e514, <http://dx.doi.org/10.1212/NXI.0000000000000514>. PMID: 30568992; PMCID: PMC6278855.
 108. Yan L, Zhang S, Huang X, Tang Y, Wu J. Clinical study of autonomic dysfunction in patients with anti-NMDA receptor

- encephalitis. *Front Neurol.* 2021;12:609750, <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2021.609750>. PMID: 33613429; PMCID: PMC7894204.
109. Singh TD, Fugate JE, Rabinstein AA. The spectrum of acute encephalitis: Causes, management, and predictors of outcome. *Neurology.* 2015;84:359–66, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000001190>. PMID: 25540320.
110. Wagner JN, Kalev O, Sonnberger M, Krehan I, von Oertzen TJ. Evaluation of clinical and paraclinical findings for the differential diagnosis of autoimmune and infectious encephalitis. *Front Neurol.* 2018;9:434, <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2018.00434>.
111. Huang T, Liu F, Wang B, Wang C, Hao M, Guo S. Clinical characteristics and prognosis in patients with neuronal surface antibody-mediated autoimmune encephalitis: A single-center cohort study in China. *Front Immunol.* 2023;14:1213532, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2023.1213532>.
112. 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;92:e244–52, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000006783>.
113. Gabilondo I, Saiz A, Galán L, González V, Jadraque R, Sabater L, et al. Analysis of relapses in anti-NMDAR encephalitis. *Neurology.* 2011;77:996–9, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e31822cfc6b>. PMID: 21865579.
114. Yang JH, Liu EN, Nguyen L, Dunn-Pirio A, Graves JS. Survival analysis of immunotherapy effects on relapse rate in pediatric and adult autoimmune encephalitis. *Neurology.* 2023;101:e2300–13, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000207746>.
115. Guo K, Liu X, Lin J, Gong X, Li A, Liu Y, et al. Clinical characteristics, long-term functional outcomes and relapse of anti-LGI1/Caspr2 encephalitis: A prospective cohort study in Western China. *Ther Adv Neurol Disord.* 2022;15, <http://dx.doi.org/10.1177/17562864211073203>. PMID: 35069805; PMCID: PMC8777345.
116. Thaler FS, Zimmermann L, Kammermeier S, Strippel C, Ringelstein M, Kraft A, et al. Rituximab treatment and long-term outcome of patients with autoimmune encephalitis: Real-world evidence from the GENERATE Registry. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8:e1088, <http://dx.doi.org/10.1212/NXI.0000000000001088>.
117. Deng S, Qiu K, Liu H, Wu X, Lei Q, Lu W. Clinical characteristics and short-term prognosis of autoimmune encephalitis: A single-center cohort study in Changsha, China. *Front Neurol.* 2019;10:539, <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2019.00539>.
118. Broadley J, Seneviratne U, Beech P, Buzzard K, Butzkueven H, O'Brien T, et al. Prognosticating autoimmune encephalitis: A systematic review. *J Autoimmun.* 2019;96:24–34, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2018.10.014>. PMID: 30595145.
119. Gong X, Chen C, Liu X, Lin J, Li A, Guo K, et al. Long-term functional outcomes and relapse of anti-NMDA receptor encephalitis: A cohort study in Western China. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8:e958, <http://dx.doi.org/10.1212/NXI.0000000000000958>.
120. Thouvenin L, Olivier T, Banna G, Addeo A, Friedlaender A. Immune checkpoint inhibitor-induced aseptic meningitis and encephalitis: A case-series and narrative review. *Ther Adv Drug Saf.* 2021;12, <http://dx.doi.org/10.1177/20420986211004745>. PMID: 33854755; PMCID: PMC8010823.
121. Farina A, Villagrán-García M, Fourier A, Pinto AL, Chorfa F, Timestit N, et al. Diagnostic and prognostic biomarkers in immune checkpoint inhibitor-related encephalitis: A retrospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2024;44:101011, <http://dx.doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.101011>. PMID: 39170102; PMCID: PMC11338149.
122. Abboud H, Clardy SL, Dubey D, Wickel J, Day GS, Geis C, et al. The clinical trial landscape in autoimmune encephalitis: Challenges and opportunities. *Neurology.* 2025;104:e213487, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000213487>. PMID: 40146951; PMCID: PMC11966526.