



FACULTADE DE MEDICINA  
E ODONTOLOXÍA

Traballo de  
Fin de Grao

**Trastornos da conduta asociados a encefalites autoinmunes. Fisiopatoloxía e impacto na práctica clínica.**

**Trastornos de la conducta asociados a encefalitis autoinmunes. Fisiopatología e impacto en la práctica clínica.**

**Behaviour disorders in autoimmune encephalitis. Pathophysiology and clinical relevance.**

**Autor:** Jorge Trebolle Banet

**Titor:** Dr. Jose María Óscar Prieto González

**Cotitoras:** Dra. Purificación Cacabelos Pérez

**Departamento:** Psiquiatría, Radioloxía, Saúde Pública, Enfermería y Medicina

Xuño 2022

*Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina.*

*Dedicado a quien así lo quisiera...*

*...y a mi gato, que jamás lo querría.*

## **RESUMEN**

Las encefalitis autoinmunes producidas por autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de superficie son trastornos del sistema nervioso central que cursan con un cuadro subagudo formado por combinaciones variables de trastornos psiquiátricos, crisis epilépticas, alteraciones del movimiento y la memoria y disautonomía. La gravedad de estos cuadros en sus etapas más tardías pone en evidencia la importancia de diagnosticar e instaurar un tratamiento apropiado ante las manifestaciones más precoces de la enfermedad. Comprender la fisiopatología de los anticuerpos que provocan estas entidades es una herramienta de vital importancia a la hora de elaborar algoritmos diagnósticos y terapéuticos para estos pacientes. Por este motivo, en este estudio se revisará la evidencia actual acerca de los mecanismos fisiopatogénicos de los principales autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de superficie que provocan encefalitis autoinmunes y, en base a ello, se realizará una propuesta referida a la búsqueda rutinaria de una etiología autoinmune en aquellos pacientes que desarrollen cuadros clínicos compatibles.

## **ABSTRACT**

Autoimmune-encephalitis associated to antibodies against cell-surface proteins are a group of inflammatory brain diseases characterized by a subacute onset of neuropsychiatric symptoms, including change in behavior, seizures, movement disorders, cognitive deficits and dysautonomia. The severity of this diseases on its later stages shows the great importance of reaching a prompt diagnosis and treatment in view of the initial manifestations of the disease. Understanding the pathophysiology of autoimmune encephalitis-related autoantibodies plays an important role when designing diagnostic and therapeutic algorithms. Therefore, in the present research study we review the present evidence concerning the physiopathogenic mechanisms of the main autoantibodies associated to autoimmune encephalitis. Thus, a proposal will be made regarding the routine search for an autoimmune etiology in those patients who develop compatible clinical conditions.

## ABREVIATURAS

**AMPA(R)**: amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol ácido propiónico (receptor de).

**APC**: células presentadoras de antígenos.

**ARN**: ácido ribonucleico.

**BHE**: barrera hematoencefálica.

**CASE**: escala de asesoramiento clínico de las encefalitis autoinmunes.

**CASPR2**: contactin-associated protein-like 2.

**CXCL**: C-X-C motif ligand.

**DMN**: default network, red neuronal por defecto.

**DPPX**: dipeptidyl-peptidase-like protein 6.

**DSM-V**: manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición.

**EEG**: electroencefalograma.

**FLAIR**: recuperación de la inversión atenuada de fluido.

**GABA(R)**: ácido  $\gamma$ -aminobutírico (receptor de).

**Glu**: glutamato.

**Gly(R)**: glicina (receptor de).

**GPCR**: receptor acoplado a proteínas G.

**HLA**: antígenos leucocitarios humanos.

**IgG**: inmunoglobulina G.

**IL**: interleuquina.

**KA(R)**: ácido kaínico (receptor de).

**LCR**: líquido cefalorraquídeo.

**LGI1**: leucine-rich glioma inactivated protein 1.

**mGluR**: receptor metabotrópico de glutamato.

**MOG**: glicoproteína del oligodendrocito asociada a mielina.

**mRNA**: ARN mensajero.

**NEOS**: NMDAR encephalitis one-year functional status score.

**NMDA(R)**: N-metil-D-aspartato (receptor de).

**PET**: tomografía por emisión de positrones.

**PSD95**: postsynaptic density protein 95.

**RMN**: resonancia magnética nuclear.

**RMNf**: resonancia magnética nuclear funcional.

**SARS-CoV2**: coronavirus tipo 2 causante de síndrome de distrés respiratorio agudo severo.

**SNC**: sistema nervioso central.

**TARPS**: subunidades transmembrana proteicas reguladas del receptor AMPA.

**TC**: tomografía computerizada.

**TNF**: tumor necrosis factor.

**UCI**: Unidad de Cuidados Intensivos.

**VGKC**: canales de potasio voltaje-dependientes.

# ÍNDICE

<b>1. Introducción al sistema límbico</b>	<b>7</b>
<b>1.1. Anatomía del sistema límbico</b>	<b>7</b>
1.1.1. Formación del hipocampo	7
1.1.2. Amígdala	9
1.1.3. Núcleo accumbens	10
1.1.4. Núcleos septales	11
1.1.5. Red neuronal por defecto	12
1.1.6. Córtex orbitofrontal	12
<b>1.2. Bases anatómicas del control de las emociones y la conducta</b>	<b>12</b>
1.2.1. Centros de gratificación y aversión	13
1.2.2. Amígdala	14
1.2.3. Córtex orbitofrontal	15
1.2.4. Ínsula	15
1.2.5. Hipocampo	15
1.2.6. Red neuronal por defecto	16
1.2.7. Generación de emociones	16
<b>2. Fisiología de las principales moléculas diana de las encefalitis autoinmunes</b>	<b>17</b>
<b>2.1. Glutamato, NMDAR y AMPAR</b>	<b>17</b>
<b>2.2. VGKC, LGI y CASPR2</b>	<b>18</b>
<b>2.3. GABA-R</b>	<b>19</b>
<b>2.4. GlyR</b>	<b>20</b>
<b>2.5. DPPX</b>	<b>20</b>
<b>3. Introducción a las encefalitis autoinmunes</b>	<b>20</b>
3.1. Epidemiología	22
3.2. Cuadro clínico	22
3.3. Pruebas complementarias	25
3.4. Criterios diagnósticos	26
3.5. Tratamiento	27
3.6. Pronóstico	28
<b>4. Justificación y objetivos</b>	<b>28</b>
<b>5. Métodos</b>	<b>29</b>
5.1. Fuentes y estrategia de búsqueda	29
5.2. Selección de estudios	30
<b>6. Resultados</b>	<b>30</b>
<b>7. Fisiopatología de las encefalitis autoinmunes</b>	<b>32</b>
<b>7.1. Encefalitis anti-NMDA</b>	<b>32</b>
7.1.1. Fisiología de los receptores NMDA	32
7.1.2. Anticuerpos anti-GluN1	32
7.1.3. Alteraciones dopaminérgicas secundarias a los anticuerpos anti-GluN1	34
7.1.4. Anticuerpos anti-NMDA e inducción de la inflamación	35
7.1.5. Formación de los anticuerpos anti-NMDAR	36
7.1.6. Acceso al sistema nervioso central	38
7.1.7. Vías neuronales alteradas en las encefalitis anti-NMDAR	38
<b>7.2. Encefalitis anti-VGKC, anti-LGI1 y anti-CASPR2</b>	<b>40</b>
7.2.1. Anticuerpos anti-LGI1	40
7.2.2. Anticuerpos anti-CASPR2	42
<b>7.3. Encefalitis anti-GABA</b>	<b>42</b>
<b>7.4. Encefalitis anti-AMPA</b>	<b>42</b>
<b>7.5. Encefalitis anti-GlyR</b>	<b>43</b>
<b>7.6. Encefalitis anti-mGluR</b>	<b>43</b>

7.7. Encefalitis anti-DPPX	43
8. <i>Discusión</i>	43
9. <i>Conclusión</i>	48
10. <i>Bibliografía</i>	49

## 1. Introducción al sistema límbico

El término “*sistema límbico*” fue introducido en 1664 por *Thomas Willis*<sup>(1)</sup> para describir la región más ínfero-medial de los hemisferios cerebrales. En 1878, *Paul Broca* describió “*le grand lobe limbique*”<sup>(2)</sup> como una estructura propia de los cerebros mamíferos asociada de forma principal, aunque no exclusiva, a funciones olfatorias. En la actualidad, si bien no existe un consenso absoluto acerca de los límites del sistema límbico, el concepto ha sido ampliado hasta englobar al conjunto de conexiones neuronales implicadas en la regulación de las emociones, motivaciones y capacidades cognitivas.

El sistema límbico está formado por múltiples estructuras corticales y subcorticales, representadas en la *Figura 1*. Las regiones corticales incluyen el área subcallosa (con los giros paraolfatorio y paraterminal), el giro cingular, el giro parahipocampal, el uncus y la formación del hipocampo. A nivel subcortical, pertenecen al sistema límbico los núcleos septales, el núcleo accumbens, algunos núcleos del hipotálamo relacionados con el tubérculo mamilar, el complejo amigdalino, la sustancia innominada adyacente y los núcleos anterior y dorsomedial del tálamo dorsal. También se relacionan con el sistema límbico los núcleos habenuares, el área tegmental ventral y la sustancia gris periacueductal. Además, el córtex prefrontal establece conexiones con estructuras límbicas como el giro cingular, el tálamo dorsal, la amígdala y los núcleos del mesencéfalo<sup>(3,4)</sup>.

### 1.1. Anatomía del sistema límbico

#### 1.1.1. Formación del hipocampo

La *formación del hipocampo* está compuesta por el subículo, el asta de Ammón y el giro dentado; estructuras estrechamente relacionadas con el córtex entorrinal adyacente. El subículo se continúa lateralmente con el giro parahipocampal y un área del periallo-córtex. Medialmente, el borde de la formación del hipocampo está formado por el giro dentado y la fimbria.

Las neuronas piramidales del córtex entorrinal proyectan sus axones hacia las células granulares del giro dentado, que a su vez sinaptan con las células piramidales de la región CA3 del hipocampo. Las neuronas de CA3 emiten sus axones hacia las células piramidales de las regiones CA1 y CA2. Los axones de las células de CA1 se proyectan al subículo, desde donde se emiten eferencias que alcanzan de nuevo las neuronas piramidales del

córtex entorrinal. De este modo, se configura el circuito interno del hipocampo, implicado, entre otras funciones, en la generación de memoria a largo plazo a partir de la consolidación de la memoria a corto plazo.

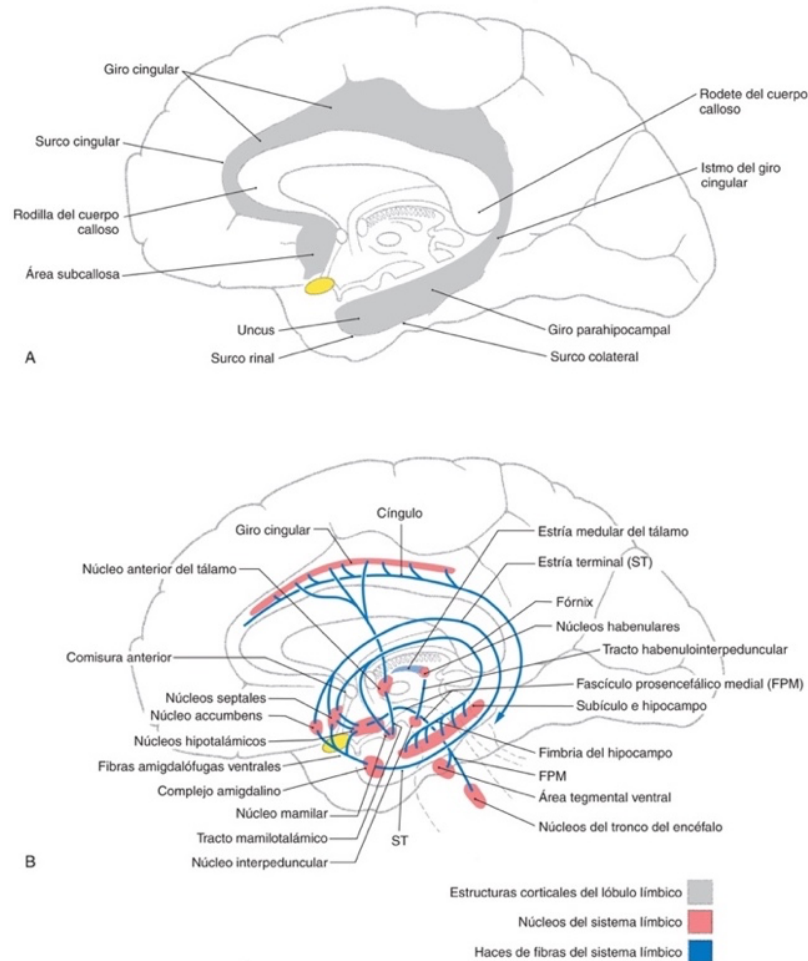


Figura 1. Estructuras corticales (A) y subcorticales (B) del sistema límbico. Tomado de Haines, 2019<sup>(3)</sup>.

Tradicionalmente, se ha considerado que este circuito, mostrado en el corte transversal del hipocampo de la *Figura 2*, constituía la unidad funcional independiente del hipocampo, replicada a modo de lámina a lo largo del eje longitudinal del hipocampo. En realidad, se ha observado que existe una gran conectividad a lo largo del eje longitudinal, de modo que las láminas transversales no actúan como unidades independientes. Además, se ha demostrado que la conectividad del hipocampo en su corte transversal es más compleja de lo que inicialmente se había planteado. El córtex entorrinal también proyecta axones directamente a CA1 y CA3. Además, CA3 proyecta axones al giro dentado, formando un mecanismo de feedback<sup>(5)</sup>.

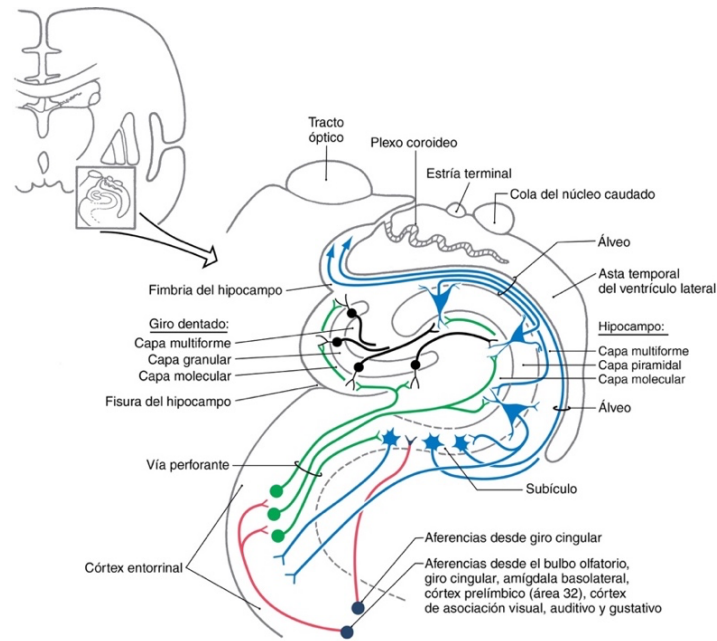


Figura 2. Organización de la formación del hipocampo y su relación con las estructuras adyacentes. Tomado de Haines, 2019<sup>(3)</sup>.

El hipocampo recibe axones colinérgicos de los núcleos septales, múltiples áreas corticales de asociación sensitivas, el córtex prefrontal e insular, los núcleos amigdalinos y el bulbo olfatorio. En cuanto a sus eferencias, el subículo emite proyecciones hacia los núcleos mamilares del hipotálamo y varios núcleos talámicos a través del fórnix. Las áreas CA1 y CA3 proyectan axones a los núcleos septales, el núcleo accumbens, las regiones hipotalámicas anterior y preóptica, el córtex cingular y las áreas de asociación del lóbulo frontal. Además, el subículo intercambia aferencias y eferencias con la amígdala.

### 1.1.2. Amígdala

La **amígdala** es una estructura medial al uncus e inmediatamente rostral a la formación del hipocampo y la extremidad anterior del asta temporal del ventrículo lateral. Entre sus funciones destaca la interpretación emocional de la información sensorial externa y los estados internos. Sus núcleos pueden dividirse en tres grupos: núcleos basolaterales (núcleo lateral, núcleo basal y núcleo basomedial), núcleos cortical-like (núcleo cortical y varios núcleos olfatorios) y núcleos centromediales (núcleo medial y núcleo central)<sup>(6)</sup>.

Los **núcleos basolaterales** de la amígdala reciben aferencias del tálamo dorsal, el córtex prefrontal, los giros cingular y parahipocampal, el córtex del lóbulo temporal e insular y del subículo. Por medio de estas aferencias, la amígdala recibe un amplio abanico de información somatosensitiva, visual y visceral a la amígdala.

Los **núcleos corticomediales** reciben aferencias olfatorias, fibras procedentes del hipotálamo (núcleo ventromedial y área hipotalámica lateral) y fibras de los núcleos mediales y dorsomediales del tálamo dorsal. Además, el núcleo central recibe axones de núcleos del troncoencéfalo implicados en funciones viscerales como los núcleos parabraquiales, el núcleo solitario y porciones de la sustancia gris periacueductal. Estas conexiones explican la influencia de múltiples condiciones bioquímicas y fisiológicas sobre los estados emocionales.

Las eferencias de la amígdala se proyectan fundamentalmente por medio de dos vías: la estría terminal y la vía amigdalófuga ventral. Las neuronas del núcleo corticomedial proyectan sus axones por medio de la **estria terminal** para alcanzar los núcleos septales, el núcleo dorsomedial del tálamo, los núcleos hipotalámicos, el núcleo del lecho de la estría terminal, el núcleo accumbens y el estriado rostral. Por su parte, los axones procedentes de los núcleos basolaterales recorren la **vía amigdalófuga ventral** hacia el córtex frontal, el córtex cingular, el córtex temporal inferior, el subículo y el córtex entorrinal, así como a regiones límbicas subcorticales como los núcleos hipotalámicos, los núcleos septales y el núcleo basal colinérgico de la sustancia innominada. Además, también se emiten proyecciones hacia los núcleos viscerales del troncoencéfalo, el locus coeruleus, los núcleos parabraquiales y la sustancia gris periacueductal.

El **núcleo amigdalino central** recibe aferencias de conexiones amigdalinas internas y envía sus eferencias a través de la vía amigdalófuga ventral hacia los núcleos vegetativos y monoaminérgicos del troncoencéfalo, los núcleos talámicos de la línea media, el núcleo del lecho de la estría terminal y el núcleo basal colinérgico. La *Figura 3* representa de forma esquemática las principales conexiones neuronales de los diferentes núcleos amigdalinos.

### **1.1.3. Núcleo accumbens**

El **núcleo accumbens** se localiza bajo el punto donde confluyen la cabeza del núcleo caudado y el putamen. Recibe aferencias de la vía amigdalófuga ventral, la formación del hipocampo, el núcleo del lecho de la estría terminal y el área tegmental ventral. En cuanto a sus eferencias, el núcleo accumbens proyecta fibras hacia el hipocampo, varios núcleos del troncoencéfalo y el globo pálido.

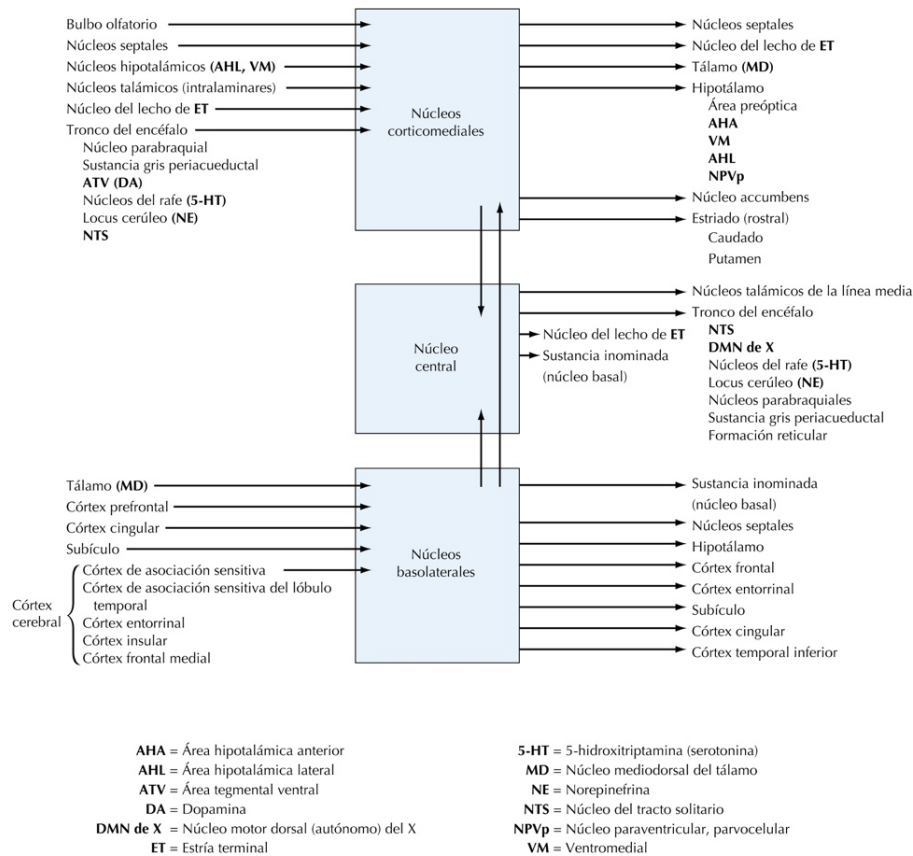


Figura 3. Aferencias, eferencias e interconexiones de la amígdala. Tomado de Netter, 2017 (4).

En el núcleo accumbens hay neuronas con receptores para múltiples neurotransmisores, incluidos los opiáceos endógenos. Se ha observado que el núcleo accumbens es un área de gratificación que desempeña un papel importante en las conductas relacionadas con las adicciones y el dolor crónico.

#### 1.1.4. Núcleos septales

Los *núcleos septales*, localizados en la parte anterior de la comisura anterior, reciben aferencias de la amígdala, el tracto olfatorio, el hipocampo y algunas regiones del troncoencéfalo por medio del fascículo medial del telencéfalo. Sus eferencias son proyectadas por medio de la estría medular y la vía septohipocampal. La estría medular es una vía glutamérgica que sinapta con las neuronas colinérgicas del núcleo habenular. Desde este núcleo se emiten proyecciones que alcanzan el núcleo interpeduncular de la formación reticular mesencefálica. Estas vías contribuyen a la regulación de los ciclos sueño-vigilia. Por otro lado, la vía septohipocampal proyecta neuronas glutamérgicas a través del fórnix hacia el hipocampo, donde generan el ritmo  $\theta$  detectable en estudios electroencefalográficos.

### 1.1.5. Red neuronal por defecto

En la década de 1990, las técnicas de neuroimagen funcional como la tomografía por emisión de positrones (PET) y la resonancia magnética funcional (RMNf) permitieron identificar un grupo de regiones neuronales que permanecen activas en condiciones de reposo y se inactivan con la ejecución de tareas. Al conjunto de estas conexiones se le denominó **red neuronal por defecto** (*default network, DMN*)<sup>(1)</sup>. Las partes más mediales de esta red se superponen con varias estructuras del sistema límbico.

### 1.1.6. Córtex orbitofrontal

No existe un consenso pleno acerca de si el córtex orbitofrontal debería ser considerado, o no, como parte del sistema límbico. Sin embargo, se trata de una estructura íntimamente relacionada con las funciones cognitivas y conductuales vinculadas al sistema límbico, especialmente por medio de sus conexiones con la amígdala.

## 1.2. Bases anatómicas del control de las emociones y la conducta

En la primera mitad del siglo XX, el anatomista *James Papez* atribuyó al giro cingular las funciones relacionadas con el “**mecanismo de las emociones**”<sup>(7)</sup>, en el que también incluyó estructuras como el hipotálamo, el hipocampo y el tálamo anterior. De acuerdo con este modelo, desde el giro cingular se emiten proyecciones hacia el subículo y el asta de Ammón, cuyos axones alcanzan los núcleos mamilares a través del fórnix. Finalmente, el núcleo mamilar medial proyecta sus axones por medio del fascículo mamilotalámico hasta el núcleo anterior del tálamo, quien, a su vez, proyecta fibras talamocorticales al córtex del giro cingular. De acuerdo con este modelo, las emociones pueden generarse a partir de actividad cognitiva que ingresa al circuito a través del hipocampo o por medio de percepciones somáticas o viscerales procedentes del hipotálamo. Papez observó que las lesiones en diferentes partes de este circuito podían producir, entre otras manifestaciones, cambios en la personalidad.

A mediados del siglo XX, *McLean* completó el modelo propuesto por Papez, recalando el papel de las conexiones entre el rinencéfalo y el hipotálamo, pero intentando separar las funciones emocionales de las cognitivas<sup>(8)</sup>. El concepto del **circuito de Papez-McLean** ha continuado evolucionando con el tiempo<sup>(9)</sup>, y actualmente no existe un consenso pleno acerca de los límites y funciones del mismo.

Vogt<sup>(10)</sup> ha observado que, en primates, existe una división del sistema límbico en tres grupos funcionales que es replicada a lo largo de las diferentes estructuras que forman parte del mismo (amígdala, giro cingular, córtex orbitofrontal, ínsula e hipocampo). De este modo, el sistema límbico puede ser dividido en un subsistema anterior emocional, un subsistema intermedio sensitivo-motor y un subsistema posterior cognitivo. La *Figura 4* y la *Figura 5* muestran esta división y las conexiones neuronales que se establecen entre estos subsistemas.

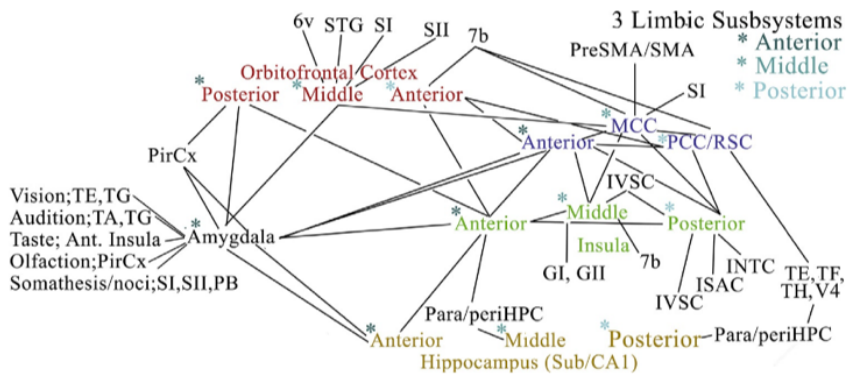


Figura 4. Conexiones entre los tres subsistemas límbicos. Tomado de Vogt, 2010<sup>(10)</sup>.

### 1.2.1. Centros de gratificación y aversión

La construcción de las emociones se realiza a partir de redes neuronales que reciben el nombre de centros de gratificación o recompensa y aversión o castigo<sup>(11)</sup>. En muchas estructuras límbicas coexisten estos dos tipos de centros, aunque lo más habitual es que en cada zona predomine un tipo en particular. En determinadas regiones del hipocampo y la amígdala hay centros de aversión cuya estimulación puede desencadenar sensaciones de miedo o angustia. Por otro lado, en el núcleo accumbens existen centros de gratificación cuya estimulación genera sensaciones de satisfacción y placer. La abundancia de sinapsis dopaminérgicas procedentes de los núcleos tegmentales anteriores explica la función del núcleo accumbens en los procesos de drogodependencia, aunque los mecanismos parecen ser diferentes en función de cada tóxico en particular. A modo de ejemplos, la cocaína bloquea la reabsorción de la dopamina de las sinapsis, provocando su acumulación en el espacio sináptico, mientras que los cannabinoides activan receptores excitadores específicos en las sinapsis dopaminérgicas<sup>(12)</sup>.

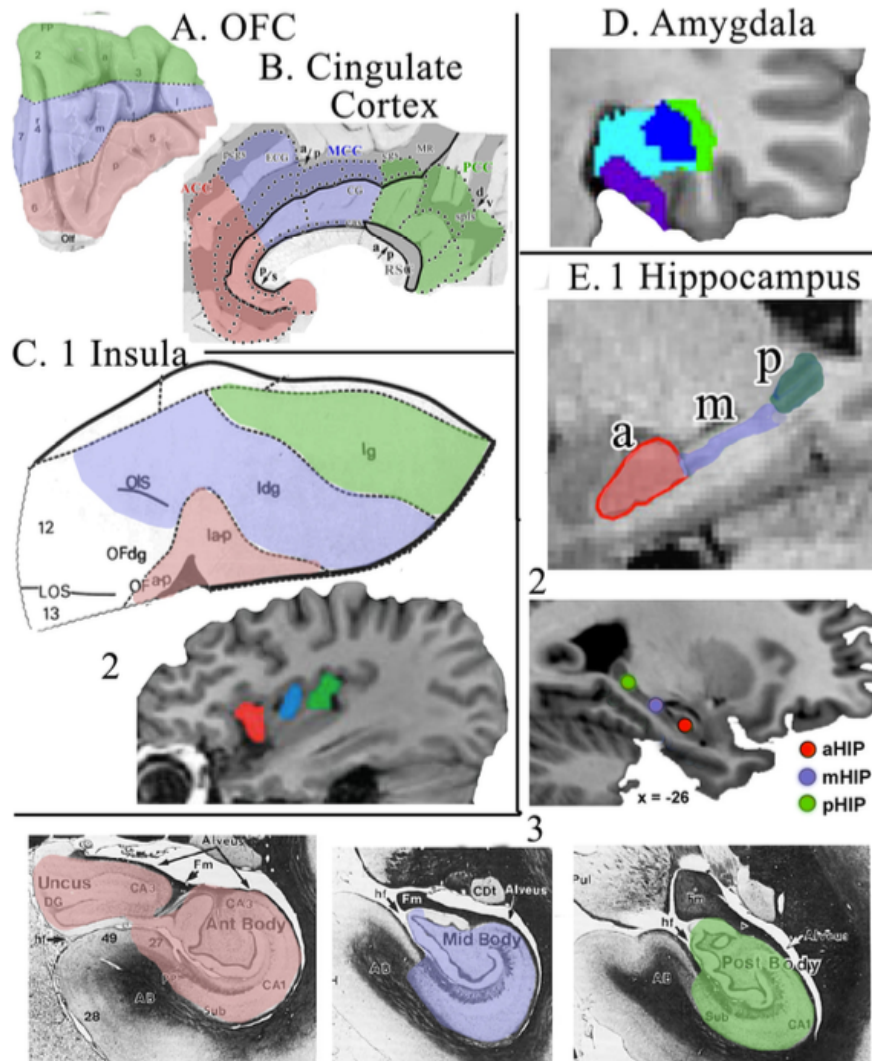


Figura 5. Distribución de los tres subsistemas límbico anterior, medio y posterior a lo largo de diferentes componentes del sistema límbico. Tomado de Vogt, 2010<sup>(10)</sup>.

### 1.2.2. Amígdala

La amígdala está implicada en funciones como el aprendizaje emocional, la percepción, la atención y el comportamiento social. Las aferencias multimodales de la amígdala explican su implicación en el aprendizaje asociativo, así como en conductas más complejas como el reconocimiento de emociones y la toma de decisiones. Los núcleos laterales están estrechamente relacionados con el aprendizaje del miedo. Inyectar antagonistas del receptor de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) en estas regiones reduce el aprendizaje de este tipo de conductas<sup>(13)</sup>. Los núcleos basolaterales se han asociado a la elaboración de conductas relacionadas con la ansiedad<sup>(14)</sup>, así como la percepción de la recompensa. Además, se ha observado una relación inversa entre la activación de estos núcleos

y el desarrollo de conductas sociales<sup>(6)</sup>. Los núcleos basomediales son la región desde la que la amígdala proyecta la mayor parte de sus eferencias hacia estructuras del troncoencefalo y la corteza cerebral implicadas en conductas de miedo y ansiedad.

### **1.2.3. Córtex orbitofrontal**

El *córtex orbitofrontal*, considerado el centro regulador de la personalidad<sup>(15)</sup>, interviene en la toma de decisiones y la elección de conductas sociales más adecuadas para cada situación física o social, así como en la capacidad para realizar tareas secuenciales.

Además, el córtex orbitofrontal recibe información multimodal y emite eferencias hacia la amígdala y otras estructuras implicadas en la regulación del comportamiento<sup>(11)</sup>. El córtex orbitofrontal también se comunica con el córtex entorrinal y, secundariamente, el hipocampo, constituyendo la ruta por medio de la cual la información acerca del valor de cada estímulo se almacena en la memoria y condiciona el comportamiento futuro del individuo. Las conexiones inversas desde el subículo, CA1 y el córtex entorrinal hacia el córtex orbitofrontal aportan el componente emocional a la memoria episódica.

### **1.2.4. Ínsula**

Las diferentes regiones de la ínsula también se han relacionado con el procesamiento emocional de la información sensitiva (olfato, gusto) y visceromotora (vómito y regulación de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial). Resultan de especial interés las observaciones de *Phan et al.*<sup>(16)</sup>, que sugirieron que la ínsula anterior está relacionada con aspectos evaluativos y expresivos de emociones como la felicidad, la tristeza, el miedo y el asco. Otros estudios han observado una gran implicación de la ínsula anterior en emociones sociales como la empatía y la compasión, así como otros procesos complejos como la interpretación de la justicia, la cooperación y la capacidad de intuir el estado mental de otras personas a través del lenguaje<sup>(17)</sup>.

### **1.2.5. Hipocampo**

El hipocampo, en su región anterior, está implicado en el abordaje de los conflictos<sup>(5, 12)</sup>. La región intermedia permite la interpretación de relaciones novedosas (espaciales y no espaciales), pero no se ha observado implicación alguna en el reconocimiento de objetos individuales novedosos. Se ha observado que existen conexiones entre los hipocampos anterior e intermedio implicadas en la detección de errores y elementos novedosos.

El hipocampo posterior es la región que procesa la memoria episódica, y podría ser responsable de la evocación de experiencias pasadas cuando un individuo se expone a una situación que comparta elementos con situaciones previamente vividas. Las conexiones entre el hipocampo y la amígdala basolateral están implicadas en el desarrollo de conductas ansiosas y el comportamiento social<sup>(5,6)</sup>. Los núcleos septales están relacionados con la elaboración de conductas de ira o placer y el control neurovegetativo<sup>(14)</sup>.

### **1.2.6. Red neuronal por defecto**

La porción medial de la DMN está formada por el córtex prefrontal medial y parte del córtex cingular, interconectados por medio del cíngulo dorsal<sup>(1)</sup>. Durante la transición del estado de reposo a la ejecución de tareas se produce una desactivación sincrónica de la DMN, independientemente de la naturaleza de la tarea a ejecutar. Este mecanismo se ha asociado a funciones como la adquisición de la memoria de trabajo, la capacidad de dirigir la atención, el pensamiento prospectivo y la memoria autobiográfica.

### **1.2.7. Generación de emociones**

En una revisión realizada por *Rolls*<sup>(11)</sup>, se describe un mecanismo de elaboración de emociones basado en tres niveles que expande la teoría de la generación de emociones a partir de estímulos somáticos y viscerales de Papez. En la *Figura 6* se representa un esquema de este modelo. Las estructuras de nivel 1 perciben el tipo de estímulo y su intensidad, pero no su valor. Esta información es transmitida a las estructuras de nivel 2, cuya función consiste en dotar al estímulo captado de un valor de recompensa o castigo. Finalmente, las estructuras de nivel 3 permiten la elaboración de decisiones acerca de qué acción tomar frente al estímulo, en función del valor que le hayan asignado las estructuras de nivel 2. La acción conjunta de las estructuras de nivel 2 y 3 moldea la personalidad de cada individuo por medio de la integración de la información procesada en el subsistema límbico posterior.

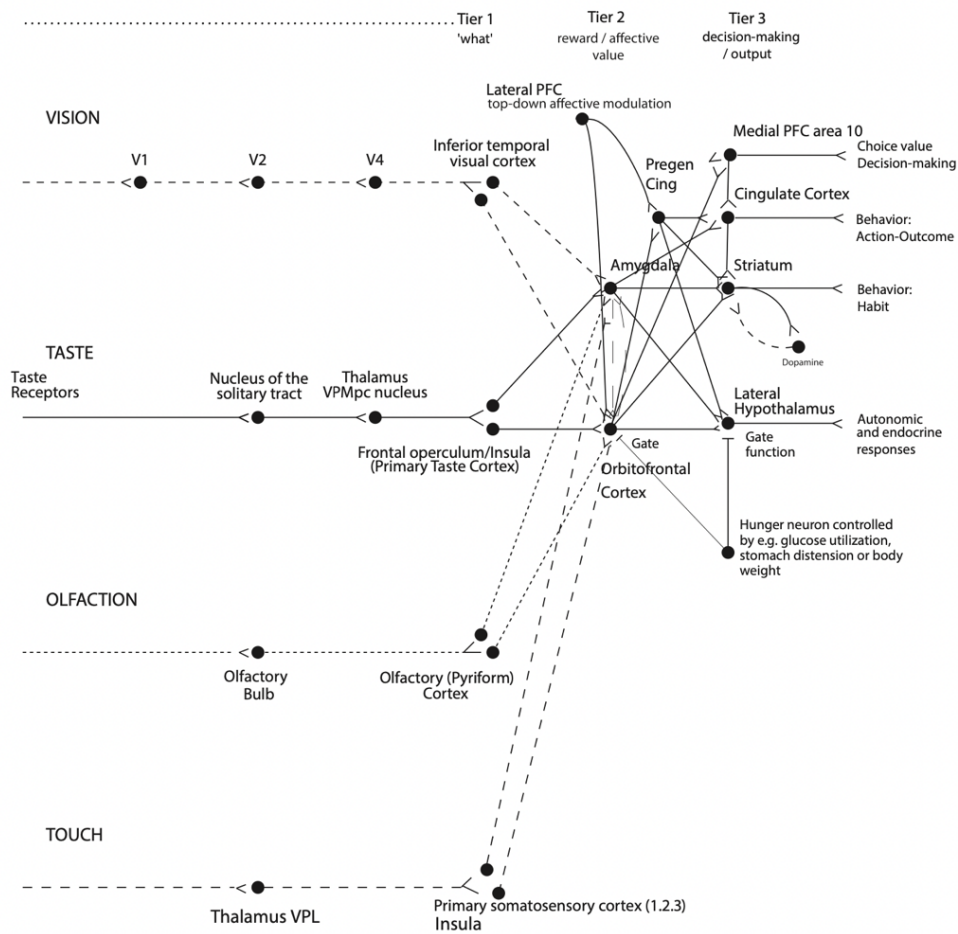


Figura 6. Diagrama esquemático de la división en tres niveles del mecanismo de generación de emociones. Tomado de Rolls, 2014<sup>(11)</sup>.

## 2. Fisiología de las principales moléculas diana de las encefalitis autoinmunes

### 2.1. Glutamato, NMDAR y AMPAR

El aminoácido *ácido glutámico* o *glutamato* es el principal neurotransmisor excitador del SNC. Sus receptores pueden ser clasificados en dos grandes grupos, ionotrópicos y metabotrópicos, siendo los primeros los de mayor implicación en la patología del SNC.

Existen tres tipos de receptores ionotrópicos de glutamato, nombrados en función de los agonistas a los que son sensibles: N-metil-D-aspartato (NMDA), amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol ácido propiónico (AMPA) y ácido kainico (KA). De ellos, el receptor NMDA ha sido el más ampliamente estudiado, y se ha asociado al desarrollo de múltiples patologías del SNC, incluyendo lesiones isquémicas, enfermedades neurodegenerativas y trastornos neuropsiquiátricos<sup>(18)</sup>.

Los principales receptores glutamatergicos postsinápticos son NMDAR y AMPAR. Los AMPAR son receptores dependientes de ligando (glutamato), mientras que los NMDAR son dependientes de ligando y voltaje. En condiciones de reposo, los NMDAR se encuentran bloqueados por iones  $Mg^{2+}$ . Cuando el glutamato es liberado desde el terminal presináptico, se une a ambos receptores, pero el potencial de membrana en reposo impide la apertura de los NMDAR. De este modo, el glutamato únicamente provoca, en un primer momento, la apertura de los AMPAR, lo que se traduce en una entrada de iones  $Na^+$  al citoplasma de la neurona postsináptica y, en consecuencia, la despolarización de su membrana. Esta despolarización inicial elimina el bloqueo provocado por los iones  $Mg^{2+}$  y permite la apertura de los NMDAR, provocando una entrada de iones  $Ca^{2+}$  y, con ello, generando un potencial de acción.

La entrada de iones  $Ca^{2+}$  da lugar a la activación de una gran variedad de rutas metabólicas, cuyos efectos pueden ser neuroprotectores o neurotóxicos. Se ha observado que, generalmente, los NMDAR sinápticos son neuroprotectores, mientras que los NMDAR extrasinápticos dan lugar a procesos de excitotoxicidad. Algunas combinaciones de las subunidades que componen este receptor tienden a ser más habituales en localizaciones intra- o extrasinápticas, aunque existen variaciones en las diferentes zonas del sistema nervioso, por lo que no hay evidencia de que alguna combinación de subunidades se asocie únicamente a efectos neuroprotectores o neurotóxicos.

Los NMDAR son estructuras dinámicas, que sufren procesos continuos de endocitosis y exocitosis.

Los AMPAR son tetrámeros formados por subunidades GluA1, GluA2, GluA3 y GluA4, que se combinan de forma variable en diferentes partes del SNC<sup>(19)</sup>. Las máximas concentraciones de estos receptores se encuentran en las sinapsis entre CA3 y CA1 del hipocampo, así como en el subículo, el cerebelo y el núcleo estriado.

## **2.2. VGKC, LGI y CASPR2**

Los canales de potasio voltaje-dependientes (VGKC) son complejos ampliamente extendidos por el SNC implicados en procesos de repolarización neuronal y regulación de la liberación de algunos neurotransmisores<sup>(20)</sup>. La alteración mediada por anticuerpos de estos procesos fue propuesta a principios del presente siglo como parte de la fisiopatología de las encefalitis límbicas, pero posteriormente se demostró que la reacción

autoinmune no se produce contra los VGKC, sino contra proteínas asociadas como LGI1 y CASPR2<sup>(21)</sup>.

LGI1 es una proteína secretada de 64 kDa implicada en la fijación de los terminales pre y postsinápticos por medio de su unión a las proteínas presinápticas ADAM11 y ADAM23 y la proteína postsináptica ADAM22. La proteína ADAM23 está unida, a su vez, con la subunidad Kv1.1 de los VGKC presinápticos. En el terminal postsináptico, ADAM22 está unido a los AMPAR por medio de la proteína PSD95. LGI-1 impide la inactivación de los canales de potasio Kv1 y está implicada en la regulación del desarrollo neuronal en los circuitos glutamérgicos del hipotálamo. LGI-1 se expresa en mayor cantidad en las capas moleculares media y externa del giro dentado, las neuronas piramidales de CA3 y la corteza temporal<sup>(22)</sup>.

CASPR2 es una proteína de la familia de las neurexinas con un gran dominio extracelular que concentra los VGKC en los yuxtaparanodos de los axones mielinizados por medio de su unión simultánea a los canales Kv1.1 y Kv1.2, la proteína 4.1b del citoesqueleto y la proteína de adhesión TAG1. En el hipocampo, su distribución es similar a la de LGI1.

### **2.3. GABA-R**

El receptor GABA<sub>A</sub> es un receptor ligando-dependiente que actúa como un canal de iones Cl<sup>-</sup> y media una gran cantidad de sinapsis inhibitorias en el SNC.

En la década de los 90 se observó que la neurotransmisión GABAérgica estaba implicada en el desarrollo de conductas relacionadas con el miedo y la ansiedad mediadas por el hipotálamo dorsomedial y el córtex prefrontal<sup>(23)</sup>. En modelos animales, la inyección de antagonistas de los receptores GABA<sub>A</sub> en el hipotálamo medial induce respuestas de pánico<sup>(24)</sup>. Además, el bloqueo de la síntesis de GABA en el hipotálamo dorsomedial provoca un aumento de las reacciones de pánico, así como de la expresión de receptores NMDA en esta estructura. También se ha identificado una implicación de receptores AMPA y KA, aunque con funciones más limitadas.

Por su parte, los receptores GABA<sub>B</sub> son receptores metabotrópicos localizados en los terminales presinápticos y postsinápticos. Se trata de un receptor acoplado a proteínas G de clase C, un heterodímero formado por dos subunidades GABA<sub>B1</sub> y GABA<sub>B2</sub>. GABA<sub>B1</sub>

es la subunidad a través de la cual se produce la unión del GABA, mientras que GABA<sub>B2</sub> está acoplada a proteínas G que permiten la transmisión de la señal al medio intracelular.

Los receptores GABA<sub>B</sub>, por medio de su interacción con otros receptores, están implicados en una gran variedad de funciones. A efectos de este trabajo, resulta de especial interés la interacción con los NMDAR. Se ha observado que la activación de los NMDAR provoca la endocitosis de los receptores GABA<sub>B</sub>.

## **2.4. GlyR**

La liberación presináptica de glicina provoca una hiperpolarización post-sináptica al activar receptores glicinérgicos GlyR y permitir la entrada de iones Cl<sup>-</sup> en la neurona post-sináptica<sup>(25)</sup>. Inicialmente se pensaba que las sinapsis glicinérgicas estaban limitadas a las interneuronas inhibitorias de la médula espinal y el troncoencéfalo. Sin embargo, se han identificado sinapsis glicinérgicas en la corteza cerebelosa, los núcleos cerebelosos, los núcleos cocleares, el complejo olivar superior y muchas otras estructuras. En el tálamo, se han identificado GlyR en cuerpos neuronales de los núcleos habenuares laterales.

Los GlyR tienen dos subunidades,  $\alpha$  y  $\beta$ , y solo la primera presenta un sitio de unión para la glicina. Algunas neuronas solamente tienen GlyR formados por subunidades  $\beta$ , cuya función no es del todo conocida.

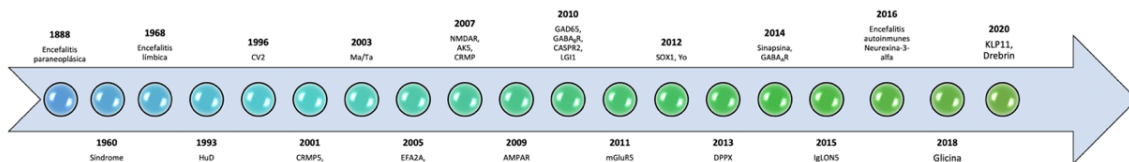
## **2.5. DPPX**

DPPX es una subunidad reguladora de los canales de potasio Kv4.2, implicada en la fijación de las proteínas que conforman el poro a través del cual los iones K<sup>+</sup> atraviesan el canal. Kv4.2 provoca corrientes inhibitorias que contribuyen a la regulación de los ritmos cardíacos e intestinal.

## **3. Introducción a las encefalitis autoinmunes**

De acuerdo con la definición de *Josep Dalmau*<sup>(26)</sup>, las encefalitis autoinmunes son “un grupo de trastornos inflamatorios del parénquima cerebral caracterizados por una clínica predominantemente psiquiátrica y asociados a anticuerpos contra proteínas, canales iónicos o receptores de la superficie celular”. Estos trastornos se manifiestan por medio combinaciones variables de síntomas psiquiátricos, convulsiones, trastornos motores, alteraciones del nivel de conciencia, disautonomía y alteraciones de la memoria.

Las descripciones originales de estos trastornos hacían referencia a síndromes paraneoplásicos asociados a anticuerpos dirigidos contra antígenos intracelulares carentes de un papel fisiopatogénico. En 2008 se describieron por primera vez las encefalitis producidas por anticuerpos dirigidos contra antígenos de superficie, concretamente, el receptor NMDA de glutamato<sup>(27)</sup>. Desde entonces, múltiples moléculas, representadas en la *Figura 7*, han sido identificadas como dianas de los autoanticuerpos implicados en el desarrollo de las encefalitis autoinmunes<sup>(28)</sup>. En algunos pacientes con cuadros clínicos compatibles con encefalitis autoinmunes no se encuentra positividad para ninguno de los anticuerpos asociados a estas patologías, lo que sugiere que todavía no se han identificado todas las dianas de los anticuerpos capaces de provocar estos trastornos.



*Figura 7. Cronología del descubrimiento de las dianas asociadas a encefalitis autoinmunes. Elaboración propia a partir de los datos de Hansen, 2021<sup>(28)</sup>.*

Los anticuerpos asociados a encefalitis autoinmunes pueden ser clasificados en dos categorías: los dirigidos contra antígenos intracelulares y los dirigidos contra antígenos de superficie<sup>(29)</sup>. Por lo general, los anticuerpos dirigidos contra antígenos intracelulares se asocian a síndromes paraneoplásicos en pacientes de mayor edad y con peor respuesta a la inmunoterapia. La mayoría de estos anticuerpos no tienen un papel en la patogenia de las encefalitis autoinmunes. Por el contrario, los anticuerpos dirigidos contra antígenos de superficie tienden a aparecer en pacientes más jóvenes, con mejor respuesta a la inmunoterapia y una menor asociación a tumores. A diferencia de los anticuerpos del primer grupo, estos están directamente implicados en la patogenia de las encefalitis autoinmunes. En la *Tabla 1* se muestra el grado de asociación a tumores de varios anticuerpos relacionados con las encefalitis autoinmunes.

*Tabla 1. Principales anticuerpos asociados a encefalitis autoinmunes.*

Antígeno	% de Asociación	Tumor
Anfifisina <sup>a</sup>	85	Mama, microcítico de pulmón
Hu <sup>a</sup>	80	Microcítico de pulmón, neuroblastoma, próstata
Ri <sup>a</sup>	60	Mama, ginecológico, pulmón, vejiga

CV2 <sup>a</sup>	75	Microcítico de pulmón, timoma
GAD-65 <sup>a</sup>	10	Pulmón, tumores neuroendocrinos, timoma
Yo <sup>a</sup>	90	Mama, ginecológico, pulmón
AMPA <sup>b</sup>	70	Pulmón, mama, timoma
CASPR2 <sup>b</sup>	0-40	Timoma
DPPX <sup>b</sup>	Infrecuente	Tumores de linfocitos B
IgLON5 <sup>b</sup>	Infrecuente	-
GABA <sub>A</sub> <sup>b</sup>	Infrecuente	-
GABA <sub>B</sub> <sup>b</sup>	50	Pulmón, tumores neuroendocrinos
GlyR <sup>b</sup>	Infrecuente	-
LGI1 <sup>b</sup>	<10	Microcítico de pulmón, timoma
NMDA <sup>b</sup>	10-45	Teratoma ovárico

a) antígenos intracelulares b) antígenos de superficie. Adaptado de Bradshaw, 2018<sup>(29)</sup>.

### 3.1. Epidemiología

Tradicionalmente, las infecciones han sido la causa identificada más frecuente de encefalitis. Sin embargo, se ha observado que la encefalitis anti-NMDA, con una incidencia global de 1,5 casos por millón de habitantes y año, es más frecuente que cualquier causa infecciosa individual de encefalitis en personas menores de 30 años<sup>(30)</sup>.

### 3.2. Cuadro clínico

Las encefalitis autoinmunes producen un cuadro clínico muy variado, hecho que dificulta su reconocimiento en la práctica clínica diaria. De modo esquemático, las manifestaciones clínicas de las encefalitis autoinmunes pueden dividirse varios grupos:

- **Síntomas psiquiátricos:** la *Figura 8* muestra la gran variedad de síntomas psiquiátricos que pueden presentar los pacientes con encefalitis autoinmunes<sup>(31, 32)</sup>. Este tipo de síntomas son especialmente frecuentes en los pacientes con encefalitis anti-NMDAR y anti-AMPA. Presentados de forma aislada, estos síntomas no suelen levantar la sospecha de una patología autoinmune.
- **Alteraciones cognitivas:** es frecuente que los pacientes con encefalitis autoinmunes presenten cuadros de desorientación, confusión y amnesia. Las encefalitis

anti-NMDAR y anti-LGI1 cursan habitualmente con amnesia del período de hospitalización. Además, las encefalitis anti-LGI1 suelen cursar con amnesia anterógrada asociada a alteraciones de la memoria autobiográfica<sup>(33)</sup>.

- **Crisis epilépticas:** las convulsiones son una manifestación habitual de las encefalitis autoinmunes. Las encefalitis anti-LGI1 cursan de forma característica con crisis distónicas faciobraquiales, que pueden ocurrir hasta cientos de veces al día. También es frecuente observar en las encefalitis anti-LGI1 y anti-CASPR2 otras crisis focales, siendo raras las crisis generalizadas. El estatus epiléptico es relativamente frecuente en los pacientes con anticuerpos anti-GABA<sub>A</sub> y anti-GABA<sub>B</sub>. Los pacientes con anticuerpos anti-NMDAR no suelen presentar crisis como parte del cuadro inicial, aunque la aparición tardía de convulsiones es con frecuencia el hallazgo que provoca la consideración de este diagnóstico.
- **Trastornos del movimiento:** los pacientes con encefalitis autoinmunes pueden desarrollar corea, estereotipias, distonía y temblor. Las encefalitis anti-GlyR y anti-DPPX cursan con frecuencia con hiperkplexia y mioclonías. Además, es posible observar rigidez y caídas en las encefalitis anti-GlyR. La corea es infrecuente en los pacientes con anticuerpos anti-LGI. Las encefalitis anti-CASPR2 y anti-IgLON5 cursan con frecuencia con alteraciones de la marcha.
- **Disautonomía:** es habitual observar este tipo de síntomas en muchas de las encefalitis autoinmunes, incluyendo variaciones amplias de la tensión arterial, taquiarritmias, bradiarritmias, hipotensión ortostática, estreñimiento, diaforesis...
- **Otros:** el dolor secundario a una hiperexcitabilidad de nervios periféricos es una manifestación frecuente de las encefalitis anti-CASPR2. Las encefalitis anti-GlyR cursan con frecuencia con disestesias y prurito generalizado.

Por norma general, el cuadro se desarrolla en un período de tiempo de pocas semanas o meses, aunque las encefalitis anti-CASPR2, anti-LGI1 y anti-DPPX pueden tener un curso más larvado, incluso de varios años de evolución<sup>(34)</sup>. El curso habitual de las encefalitis autoinmunes, representado en la *Figura 9*, comienza en un 60% de los pacientes con un cuadro pseudogripal prodrómico, más frecuente en las encefalitis anti-NMDAR. Posteriormente aparecen las manifestaciones psiquiátricas. En fases tardías, se desarrollan las complicaciones motoras y convulsivas. Además, existen perfiles clínicos más específicos de cada tipo de anticuerpo:

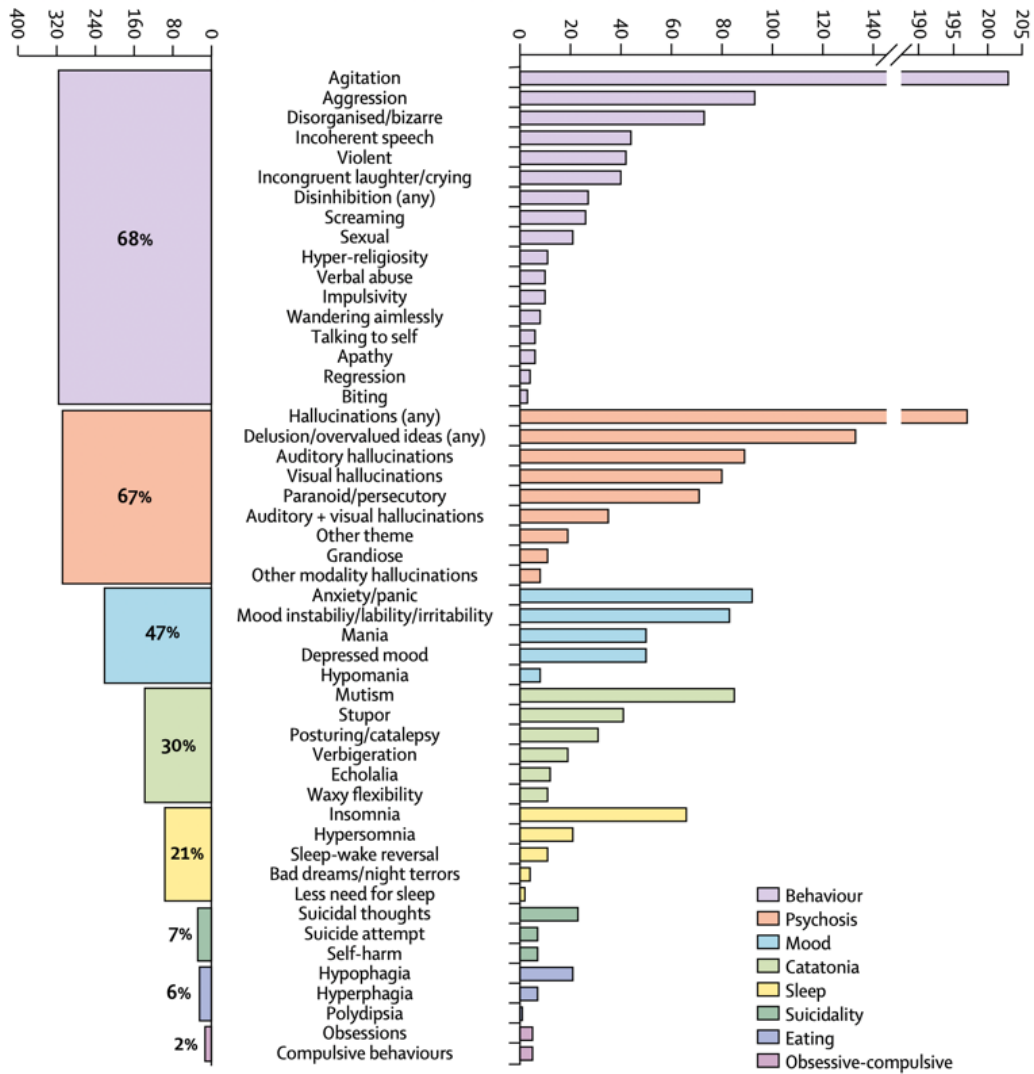


Figura 8. Manifestaciones psicopatológicas de las encefalitis anti-NMDAR. Tomado de Al-Diwani, 2019<sup>(32)</sup>.

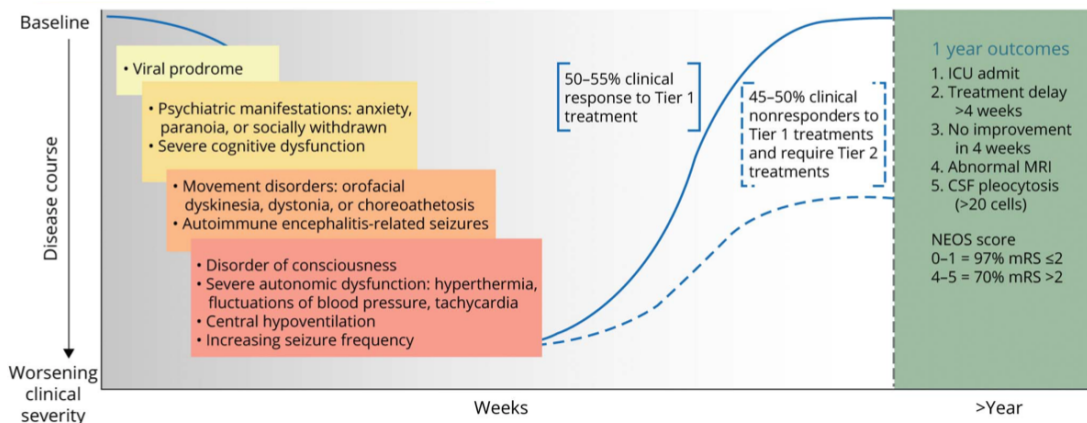


Figura 9. Evolución natural de las encefalitis anti-NMDAR. Tomado de Abbatemarco, 2021<sup>(35)</sup>.

- **Encefalitis anti-NMDA:** son 4 veces más frecuentes en mujeres, y suelen aparecer entre los 20 y 30 años, aunque pueden manifestarse a cualquier edad. En niños, predominan los cuadros convulsivos y las discinesias, mientras que en pacientes adultos son más prominentes los síntomas psiquiátricos.
- **Encefalitis anti-VGKC:** las encefalitis anti-LGI1 aparecen sobre todo en varones en la sexta década de la vida y provocan un cuadro de episodios amnésicos, distonías faciobraquiales e hiponatremia. Los anticuerpos anti-CASPR2 predominan en varones (9:1) de 60-70 años y producen el síndrome de Morvan, caracterizado por alteraciones de la memoria, insomnio, disautonomía, ataxia, hiperexcitabilidad de nervios periféricos y dolor neuropático.
- **Encefalitis anti-AMPA:** se dan en mujeres en la quinta década de la vida y cursan con confusión, fallos mnésicos y, con menor frecuencia, síntomas psiquiátricos.
- **Encefalitis anti-GABA:** los anticuerpos anti-GABA<sub>B</sub> son más frecuentes en varones de 61 años, y provocan crisis convulsivas, pérdidas de memoria y cuadros confusionales. Por otro lado, las encefalitis anti-GABA<sub>A</sub> aparecen sobre los 40 años, sin diferencias significativas entre sexos, y cursan con crisis epilépticas, cuadros de confusión y alteraciones de la conducta.
- **Encefalitis anti-mGluR5:** ligeramente más frecuentes en varones, predominan en pacientes de 30-40 años, produciendo cuadros confusionales y psiquiátricos.
- **Encefalitis anti-D2R:** producen encefalitis autoinmunes en la infancia, con cuadros de parkinsonismo, distonía y síntomas psiquiátricos.
- **Encefalitis anti-DPPX:** aparecen en varones de 50-60 años, produciendo un cuadro de confusión, diarrea severa y pérdida de peso.
- **Encefalitis anti-neurexina:** cursan con confusión y crisis convulsivas, generalmente en mujeres de entre 23 y 57 años, con una media de 44 años.

### 3.3. Pruebas complementarias

Los estudios de *RMN con secuencia FLAIR* muestran hiperintensidades hipocam-pales uni o bilaterales, aunque la sensibilidad y especificidad de estos hallazgos es bastante limitada<sup>(36)</sup>. Los estudios de neuroimagen funcional han demostrado que las encefalitis autoinmunes pueden asociarse tanto a hipometabolismo como a hipermetabolismo de la fluorodesoxiglucosa.

Los *estudios electroencefalográficos* de los pacientes con encefalitis autoinmunes pueden presentar múltiples patrones patológicos (enlentecimiento difuso, actividad theta o delta intermitente, patrones epileptiformes...), carentes de suficiente sensibilidad y/o especificidad. El patrón “*delta brush*”, presente en el 7-10% de las encefalitis autoinmunes, parece ser un patrón relativamente específico de las encefalitis anti-NMDA.

Ante la sospecha de una encefalitis autoinmune, se debe hacer un *estudio serológico de suero y líquido cefalorraquídeo* (LCR), tanto de anticuerpos onconeuronales como anticuerpos contra superficie neuronal.

### 3.4. Criterios diagnósticos

La gran diversidad de los síntomas de las encefalitis autoinmunes provoca que estos pacientes sean, con frecuencia, diagnosticados erróneamente de otras patologías neuropsiquiátricas, lo que retrasa la instauración de los tratamientos inmunoterápicos y expone a muchos pacientes a tratamientos psicofarmacológicos potencialmente dañinos e ineficaces<sup>(37)</sup>. Por este motivo, *Graus et al.* propusieron en 2016 unos criterios diagnósticos de encefalitis autoinmunes<sup>(38)</sup>, de acuerdo con los cuales el diagnóstico de encefalitis autoinmune puede ser realizado si se cumplen los cuatro siguientes puntos:

1. Instauración subaguda en menos de 3 meses de déficits de la memoria de trabajo, convulsiones o cuadros psiquiátricos que sugieran alteración del sistema límbico.
2. Anomalías cerebrales bilaterales en la resonancia magnética (RMN) potenciada en T2 limitadas a la parte medial de los lóbulos temporales.
3. Al menos una de las siguientes:
  - Pleocitosis del líquido cefalorraquídeo: recuento de serie blanca de más de 5 células por mm<sup>3</sup>.
  - Electroencefalograma con actividad epileptiforme o enlentecimiento en los lóbulos temporales.
4. Exclusión de otras causas.

Estos criterios permiten realizar un diagnóstico de encefalitis autoinmune sin necesidad de demostrar la presencia de autoanticuerpos. Sin embargo, la identificación de los anticuerpos responsables de producir el cuadro permite guiar la toma de decisiones a la hora de ajustar tratamientos inmunoterápicos, establecer un pronóstico o buscar un tumor subyacente.

### **3.5. Tratamiento**

La inmunoterapia y el tratamiento específico de las diferentes manifestaciones clínicas son los dos pilares fundamentales del tratamiento de los pacientes con encefalitis autoinmunes. Además, el tratamiento de los tumores subyacentes ha sido asociado a un mejor pronóstico en los pacientes con encefalitis autoinmunes<sup>(39)</sup>.

El retraso en la identificación de las encefalitis autoinmunes lleva, con frecuencia, a que los pacientes desarrollen manifestaciones tardías y graves como estatus epilépticos, disautonomías severas o trastornos del movimiento. En consecuencia, es habitual que estos pacientes requieran de un ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos.

Al tratar las alteraciones de la conducta, es importante tener en cuenta que los pacientes con encefalitis autoinmunes tienden a presentar cierta hipersensibilidad a los fármacos neurolépticos, lo que condiciona un riesgo elevado de desarrollar un síndrome neuroléptico maligno<sup>(36)</sup>. El neuroléptico más recomendable suele ser la olanzapina o, como alternativa, las benzodiacepinas.

En cuanto a las crisis epilépticas, los fármacos anticonvulsivantes no suelen ser eficaces para controlar las convulsiones, y en algunos casos se asocian a más reacciones adversas. Por ejemplo, los pacientes con encefalitis anti-LGI1 presentan reacciones cutáneas y síndrome de Steven-Johnson ante la medicación anticonvulsivante con mayor frecuencia que la población general. Por ello, el mejor control de las crisis se obtiene por medio de un adecuado ajuste de la inmunoterapia.

Si bien no existe evidencia específica para todos los anticuerpos que pueden producir encefalitis autoinmunes, se ha observado que la inmunoterapia precoz mejora el pronóstico de las encefalitis anti-NMDAR y anti-LGI1. La inmunoterapia controla el 80% de las distonías faciobraquiales de las encefalitis anti-LGI1, en comparación con el 10% que logra la terapia anticonvulsivante. Actualmente, se recomienda empezar la inmunoterapia ante una alta sospecha clínica de encefalitis autoinmune y habiendo descartado la etiología infecciosa en base al estudio de LCR, sin esperar a los estudios serológicos.

El tratamiento de primera línea en fase aguda consiste en 1g diario de metilprednisolona intravenosa durante 3-7 días<sup>(40)</sup>. Las inmunoglobulinas intravenosas y la plasmafé-

resis también son tratamientos de primera línea. Como tratamientos de segunda línea, es posible utilizar rituximab, ciclofosfamida u otros agentes inmunoterápicos.

La extirpación de los teratomas ováricos en las pacientes con encefalitis anti-NMDA tiene una eficacia similar a la inmunoterapia de primera línea. Dado que el 50% de mujeres con este tipo de encefalitis presentan un teratoma ovárico, está indicado realizar una TC pélvica en búsqueda de teratomas.

### 3.6. Pronóstico

La *Escala de Asesoramiento Clínico de las Encefalitis Autoinmunes* (CASE)<sup>(41)</sup> es una escala de 9 ítems (convulsiones, alteración mnésicas, síntomas psiquiátricos, nivel de conciencia, lenguaje, discinesia/distonía, ataxia, disfunción del troncoencéfalo y debilidad motora) que valora la gravedad de los pacientes con encefalitis autoinmunes. Por otro lado, el *NMADR Encephalitis One-Year Functional Status score* (NEOS)<sup>(42)</sup> es una escala que pretende estimar el pronóstico funcional de los pacientes con encefalitis anti-NMDAR, así como determinar qué pacientes podrían beneficiarse de una inmunoterapia más agresiva y prolongada. Actualmente, no existe evidencia suficientemente sólida como para recomendar el uso de estas escalas de forma rutinaria.

Se ha observado que el síndrome de fatiga crónica es una secuela relativamente frecuente en los pacientes con encefalitis autoinmunes, aunque no se contempla en ninguna de las escalas pronósticas. Se desconoce la fisiopatología de este cuadro, pero se ha visto que es menos frecuente en las encefalitis anti-NMDA<sup>(43)</sup>.

## 4. Justificación y objetivos

La neuroinmunología es el área de conocimiento dedicada al estudio de las patologías inmunomediadas que afectan al sistema nervioso. En los últimos 15 años, la descripción de las encefalitis autoinmunes ha supuesto un hito fundamental en el desarrollo de esta disciplina. Las encefalitis autoinmunes son un grupo heterogéneo de patologías provocadas por autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de las sinapsis del sistema nervioso central capaces de afectar una gran variedad de funciones cerebrales.

Es habitual que estos pacientes se presenten con fenotipos predominantemente psiquiátricos que han de ser tratados por medio de inmunoterapia, en lugar de con los tratamientos psicofarmacológicos habituales. Por ello, la descripción de estas entidades ha

supuesto un hallazgo revolucionario en los campos de la neurología y la psiquiatría, al demostrar que cuadros clásicamente considerados “primarios” tienen una base orgánica con un tratamiento específico.

Si bien se han logrado grandes avances desde la primera descripción de estas patologías, todavía se desconocen los mecanismos exactos por medio de los cuales se producen las encefalitis autoinmunes. El objetivo de esta revisión consiste en recopilar la evidencia actual acerca del papel fisiopatogénico de los anticuerpos dirigidos contra antígenos de superficie, así como describir la repercusión que el conocimiento de estos procesos fisiopatológicos puede tener en la práctica clínica diaria.

## 5. Métodos

El presente trabajo tiene la estructura de una revisión sistemática con los objetivos planteados en el apartado anterior.

### 5.1. Fuentes y estrategia de búsqueda

Se ha realizado una búsqueda en las bases de datos electrónicas *PubMed*, *Medline* y *Web Of Science*. Al definir la estrategia de búsqueda, se optó por la utilización de términos libres combinados mediante operadores booleanos. En la *Tabla 2* se indican los términos utilizados para la búsqueda y la estrategia de búsqueda final.

Tabla 2. Términos utilizados en la búsqueda bibliográfica.

Bloque 1	Bloque 2	Bloque 3
Encephalitis	NMDAR	Behaviour
Encephalitudes	NMDA receptor	Behavior
Autoimmune encephalitis	N-methyl-D-aspartate receptor	Psychiatric symptoms
Limbic encephalitis	LGI1	Behavioral symptoms
	VGKC	Pathophysiology
	DPPX	Physiopathology
	CASPR2	
	AMPA	
	GABA	
	GABAA	

GABAB

Glycine

GlyR

---

*Estrategia de búsqueda final: (encephalit\* OR limbic encephalitis OR autoimmune encephalitis) AND (NMDA\* OR N-methyl-D-aspartate receptor OR LGI1 OR VGKC OR CASPR2 OR AMPA OR GABA OR DPPX OR Glycine OR GlyR OR Glutamate) AND (Behavio\* OR Psychiatric symptoms OR Pathophysiology OR Physiopathology)*

## 5.2. Selección de estudios

Los artículos resultantes de la búsqueda fueron sometidos a un cribado en función de sus títulos y/o resúmenes con el fin de seleccionar los artículos potencialmente relevantes para la revisión. Los resultados duplicados fueron eliminados de forma automática a través de la herramienta del gestor bibliográfico *Refworks* diseñada para tal fin. Posteriormente, se procedió a la lectura completa de los artículos seleccionados y, finalmente, fueron incluidos en la revisión aquellos que no cumplieron los criterios de exclusión establecidos. Además, se realizó una revisión manual de las referencias bibliográficas de los estudios seleccionados para identificar estudios adicionales de potencial interés que no fuesen incluidos en la búsqueda inicial.

Al realizar el cribado, fueron seleccionados los artículos relacionados con la fisiopatología de las alteraciones de la conducta asociadas a las encefalitis autoinmunes. En la búsqueda inicial, se aplicaron los siguientes criterios de exclusión:

- Tema no relacionado.
- Series de casos que valoran otras patologías (meningoencefalitis, mielitis...) sin separar los resultados.
- Texto completo no disponible.
- Texto no disponible en castellano o inglés.

## 6. Resultados

La *Figura 10* muestra los resultados de los procesos de identificación, cribado, selección e inclusión de los artículos utilizados en esta revisión. Con la estrategia de búsqueda previamente descrita, hasta el día 04/02/2022, se identificaron 1605 artículos en PubMed, 1356 en Medline y 1063 en Web of Science, obteniendo un total de 4024 resultados.

Superaron el cribado un total de 97 artículos. Tras la lectura completa de estos artículos, fueron descartados 42 artículos por cumplir alguno de los criterios de exclusión previamente definidos. De este modo, fueron utilizados para la revisión final 55 artículos. Adicionalmente, la revisión manual de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados llevó a incluir 5 estudios a mayores, resultando en un total de 60 artículos utilizados en la revisión.

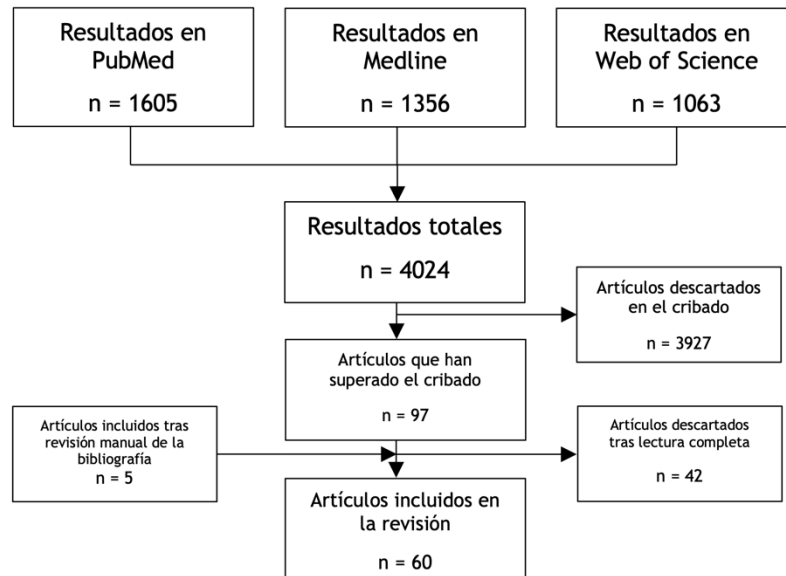


Figura 10. Diagrama de flujo del proceso de búsqueda, cribado y selección de artículos utilizados en la revisión.

## 7. Fisiopatología de las encefalitis autoinmunes

### 7.1. Encefalitis anti-NMDA

#### 7.1.1. Fisiología de los receptores NMDA

Los receptores NMDA son heterotetrámeros formados por dos subunidades GluN1 emparejadas con combinaciones variables de subunidades GluN2 y GluN3. Las diferentes clases de GluN2 se distribuyen de forma variable en función de la edad, la localización en el sistema nervioso y la localización a nivel sináptico o extrasináptico<sup>(44)</sup>. Las subunidades predominantes en el cerebro adulto son GluN2A y GluN2B. Las subunidades GluN2 fijan el glutamato y las moléculas análogas al NMDAR, mientras que GluN1 y GluN3 son unidades fijadoras de glicina<sup>(45)</sup>. El número de NMDAR postsinápticos, su composición y su posición relativa a los puntos de liberación de glutamato son factores clave en la regulación de la neurotransmisión glutamérgica<sup>(46)</sup>.

#### 7.1.2. Anticuerpos anti-GluN1

Los autoanticuerpos anti-NMDAR se fijan a un epítipo localizado en la porción extracelular del extremo N-terminal de la subunidad GluN1 del receptor NMDA<sup>(29, 47, 48)</sup>. Los autoanticuerpos dirigidos contra otras subunidades del NMDAR, principalmente GluN2A y GluN2B, han sido asociados al desarrollo de las manifestaciones neuropsiquiátricas del lupus eritematoso sistémico.

Los anticuerpos anti-GluN1 no reconocen la proteína en su forma desnaturalizada, por lo que su capacidad de fijación a GluN1 ha sido estudiada en células embrionarias de riñón humano (*HEK293 cells*). En estas células, la expresión aislada de GluN1 sin otras subunidades del NMDAR parece ser suficiente para provocar la unión de los anticuerpos<sup>(47, 48)</sup>. La expresión de GluN2 podría modificar el reconocimiento de GluN1, pero no es necesaria para la formación del epítipo. Las mutaciones que eliminan los **residuos N368/G369** de GluN1 impiden por completo la unión de los anticuerpos anti-NMDAR, sugiriendo que estos residuos constituyen el epítipo reconocido por los anticuerpos.

En las autopsias de los pacientes con encefalitis anti-NMDAR es posible encontrar infiltrados inflamatorios cerebrales, activación de la microglía y depósitos de IgG; con nula o escasa pérdida neuronal y sin depósito del complemento<sup>(48)</sup>. Estos hallazgos,

sumados a la recuperación clínica de estos pacientes tras la inmunoterapia, sugieren que esta patología es debida a un proceso de disfunción sináptica reversible.

Los anticuerpos anti-GluN1 no parecen modificar el grado de actividad de los receptores NMDA. En su lugar, el principal mecanismo fisiopatogénico de estos autoanticuerpos, representado en la *Figura 11*, está relacionado con la hiperactivación de los procesos de internalización de los NMDAR<sup>(45-49)</sup>. En neuronas hipocampales cultivadas en medios con anticuerpos anti-NMDAR se ha observado una disminución de la densidad de NMDAR. La disminución del título de anticuerpos anti-NMDAR revierte este efecto, de modo que es posible recuperar las concentraciones iniciales de NMDAR postsinápticos tras la eliminación total de los anticuerpos<sup>(46)</sup>. En consecuencia, la recuperación clínica de los pacientes con encefalitis anti-NMDAR parece estar relacionada con la normalización de la concentración de los NMDAR postsinápticos. La presencia de estos anticuerpos no produce ningún efecto en el número de sinapsis excitatorias o la supervivencia neuronal. Tampoco existe evidencia que sugiera que los anticuerpos anti-NMDAR puedan alterar la función de los receptores AMPA.

Los NMDAR están asociados a la proteína de anclaje EphrinB2R, que interactúa con EphrinB2 de la membrana presináptica para fijar la posición de los NMDAR. Los anticuerpos anti-GluN1 interfieren en la unión entre los NMDAR y las proteínas de anclaje al formar enlaces cruzados con elementos extrasinápticos, lo que permite que los NMDAR difundan con libertad por la membrana postsináptica hasta abandonar eventualmente el espacio sináptico y ser finalmente internalizados. En modelos murinos la administración de EphrinB2 previene parcialmente los efectos producidos por los anticuerpos anti-NMDAR en la memoria y la conducta, aunque no evita la unión de los anticuerpos a los anti-NMDAR<sup>(50)</sup>.

A pesar de que los NMDAR se distribuyen por el hipocampo, el cerebelo y el córtex cerebral, se ha observado que la tinción con anticuerpos, tanto los procedentes de pacientes con encefalitis anti-NMDAR como los de preparados comerciales, es especialmente intensa en el hipocampo, fundamentalmente a nivel del giro dentado<sup>(51, 52)</sup>.

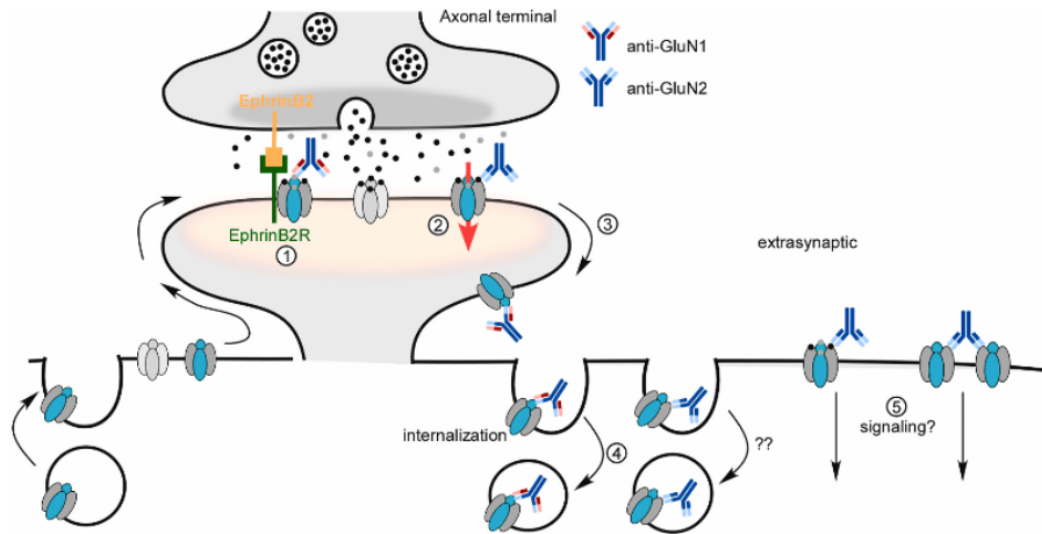


Figura 11. Fisiopatología de los anticuerpos anti-GluN1 en las encefalitis autoinmunes. 1) Los anticuerpos anti-GluN1 alteran la fijación de los NMDAR a proteínas de anclaje. 3) Los NMDAR abandonan el espacio sináptico por difusión. 4) Los NMDAR son internalizados. Los puntos 2 y 5 hacen referencia a la fisiopatología de los anticuerpos anti-GluN2 en el lupus eritematoso sistémico. Tomado de Wollmuth, 2018<sup>(46)</sup>.

### 7.1.3. Alteraciones dopaminérgicas secundarias a los anticuerpos anti-GluN1

Existe evidencia de que los anticuerpos anti-GluN1 alteran la densidad de los receptores dopaminérgicos D1 y D2 en el hipocampo. Se ha observado que el LCR de pacientes con encefalitis anti-NMDA provoca una disminución de los D1R y un aumento de los D2R en cultivos de neuronas hipocámpales<sup>(53)</sup>. Las alteraciones en la transmisión dopaminérgica constituyen el principal mecanismo para el desarrollo de los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, muchos de los cuales son comunes a las encefalitis anti-NMDAR. En pacientes con esquizofrenia existe una hipofunción de los NMDAR que provoca el status hiperdopaminérgico propio de esta patología<sup>(54)</sup>.

El mecanismo por el que las alteraciones dopaminérgicas producen estos síntomas no es del todo conocido. Se ha observado que la administración de fármacos antagonistas de los receptores NMDA como la ketamina puede producir clínica psicopatológica similar a los síntomas positivos (ilusiones, alucinaciones...), negativos (apatía, pérdida de motivación...) y cognitivos de la esquizofrenia. Sin embargo, la clínica esquizofreniforme inducida por ketamina no se revierte con fármacos que modifiquen la transmisión dopaminérgica como el haloperidol<sup>(55)</sup>. En base a estos hallazgos, se ha planteado que la alteración primaria de los receptores NMDA da lugar a una afectación secundaria de la transmisión dopaminérgica, provocando estos síntomas.

#### 7.1.4. Anticuerpos anti-NMDA e inducción de la inflamación

En la actualidad, no existe evidencia firme que demuestre que los anticuerpos anti-NMDA tengan la capacidad de desencadenar una reacción inflamatoria. En su lugar, se ha planteado que las encefalitis anti-NMDA son en realidad procesos inflamatorios cerebrales de etiología no identificada que son modificados por estos anticuerpos<sup>(56, 57)</sup>. Esta teoría se ve reforzada por estudios en los que se ha detectado una seroprevalencia de anticuerpos anti-NMDAR próxima al 10%<sup>(58-60)</sup>, que aumenta notablemente con la edad y es similar entre grupos de sujetos sanos y grupos de pacientes con diversas patologías, tanto neuropsiquiátricas como no neuropsiquiátricas.

En un estudio de *Wagnon et al.*<sup>(61)</sup> se elaboró un modelo animal para reproducir el curso habitual de las encefalitis anti-NMDAR. A tal fin, se inoculó en ratones un *cocktail* con un péptido con la capacidad de inducir respuestas autoinmunes mediadas por células B y T que contenía la región N368/G369 del GluNR1 y una toxina para alterar la permeabilidad de la BHE. Tras ello, se observó en estos ratones la aparición de anticuerpos anti-NMDAR circulantes. Dos semanas después de la inmunización, los ratones desarrollaron conductas ansioso-depresivas y presentaron un deterioro de sus capacidades cognitivas. A nivel histológico, se observó una proliferación de linfocitos B en las meninges, los ventrículos cerebrales y los espacios periventriculares. No se observó ninguna contribución por parte de los linfocitos T. La inoculación de los péptidos sin la toxina pertusis no se asoció a estas anomalías, lo que sugiere un papel esencial de la BHE y su permeabilidad en el desarrollo de esta patología.

Otros estudios, por el contrario, sí han descrito un papel de los linfocitos T en el desarrollo de las encefalitis anti-NMDAR<sup>(62)</sup>. Así, los linfocitos T CD4<sup>+</sup> potencian la neuroinflamación y la activación de los linfocitos B y las células plasmáticas. La IL-17 es una citoquina proinflamatoria producida por los linfocitos T CD4<sup>+</sup> que se encuentra en grandes cantidades en el LCR de los pacientes con encefalitis anti-NMDAR y podría tener un efecto en la alteración de la permeabilidad de la BHE y la producción de IL-6<sup>(63)</sup>.

Se ha observado que citoquinas proinflamatorias como la IL-6 y el TNF- $\alpha$  acentúan la hipofunción de los NMDAR hipocampales en modelos murinos con anticuerpos anti-NMDAR<sup>(64)</sup>. En condiciones fisiológicas, el TNF- $\alpha$  aumenta la concentración de AMPAR en el hipocampo, proceso implicado en la memoria y la plasticidad neuronal.

Concentraciones elevadas de esta citoquina provocan un deterioro de dichas funciones. Múltiples citoquinas se pueden encontrar en concentraciones elevadas en el LCR de pacientes con encefalitis autoinmunes, y los procesos neuroinflamatorios aumentan la gravedad de esta patología<sup>(65)</sup>. La IL-6, en condiciones normales, se encuentra en muy bajas concentraciones dentro del SNC, y aumenta de forma notoria en patologías como el ictus o la epilepsia. Se ha observado que la IL-6 provoca una disminución de la entrada de iones  $Ca^{2+}$  al citosol neuronal a través de los NMDAR. Con ello, la administración de IL-6 reduce las corrientes excitatorias postsinápticas mediadas por NMDAR<sup>(64)</sup>.

### **7.1.5. Formación de los anticuerpos anti-NMDAR**

Se ha observado cierta asociación entre la formación de anticuerpos anti-NMDAR y el HLA-I B\*07:02<sup>(66)</sup>, si bien la asociación genética es menos firme que la observada en otras encefalitis autoinmunes. La formación de anticuerpos anti-NMDAR puede ser idiopática o secundaria a tumores o infecciones virales. En los casos idiopáticos, si bien se desconoce cuál es el factor desencadenante que lleva a la formación de los autoanticuerpos, el pródromo pseudogripal característico de esta entidad orienta a la existencia de una infección viral no identificada. La *Figura 12* representa las teorías propuestas para explicar el mecanismo por medio del cual las neoplasias y algunas infecciones virales podrían derivar en una encefalitis anti-NMDAR.

El 50% de las mujeres jóvenes con encefalitis anti-NMDAR tiene un teratoma ovárico asociado con cierto contenido de células del SNC<sup>(38)</sup>. En las pacientes de mayor edad son más frecuentes los carcinomas. En estos pacientes, los antígenos neurales liberados en la apoptosis de las células tumorales son reconocidos por las células presentadoras de antígenos (APC), quienes llevan estos antígenos a los ganglios linfáticos, iniciando así la generación de linfocitos B. Tras atravesar la barrera hematoencefálica, los linfocitos B de memoria son reestimulados, iniciando unos procesos de expansión clonal y maduración a células plasmáticas capaces de producir anticuerpos específicos dentro del SNC<sup>(67)</sup>. Es posible detectar estos anticuerpos en el LCR de los pacientes con encefalitis autoinmunes al menos hasta que la enfermedad remite por completo. En algunos pacientes, los anticuerpos séricos, así como los intratecales, continúan siendo detectables meses después de la recuperación de la enfermedad. El papel de los anticuerpos anti-NMDAR sistémicos no es del todo conocido.

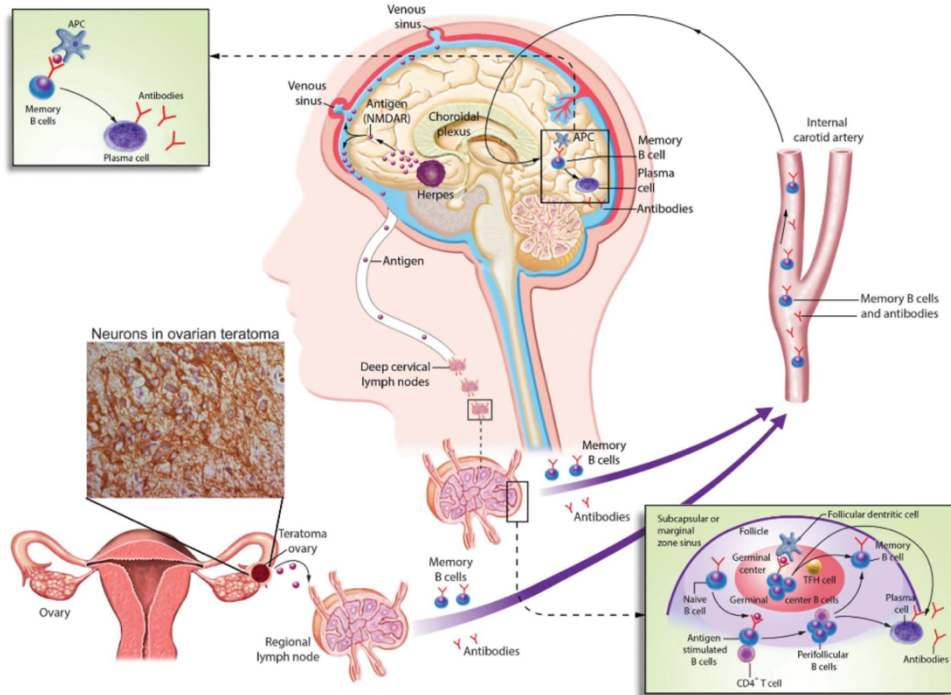


Figura 12. Mecanismos desencadenantes de la formación de anticuerpos anti-NMDA: teratomas ováricos y encefalitis herpéticas. El NMDAR expresado en el teratoma o liberado por la destrucción neuronal inducida por el virus es transportado por APC hasta los ganglios linfáticos regionales. Las células B naive expuestas al NMDAR, en cooperación con linfocitos T CD4+, dan lugar a células B de memoria que alcanzan el SNC atravesando la BHE o por medio del plexo coroideo. Una vez en el SNC, estas células son estimuladas por el NMDAR propio del SNC, lo que induce su diferenciación en células plasmáticas productoras de anticuerpos anti-NMDAR. Tomado de Dalmau, 2016<sup>(67)</sup>.

Un 10% de las encefalitis anti-NMDAR aparece tras una encefalitis producida por virus herpes simple. Hasta un 20% de los pacientes con encefalitis herpéticas desarrolla una encefalitis anti-NMDAR semanas después de la resolución del cuadro infeccioso. En los niños, estos anticuerpos provocan un cuadro clásicamente conocido como **coreoatetosis post-encefalitis herpética**, que cursa con alteraciones de la conducta y coreoatetosis. En adultos, son más frecuentes los síntomas psiquiátricos y cognitivos. En estos pacientes, la destrucción neuronal inducida por el virus permite la liberación del NMDAR y su reconocimiento por parte de las APC, lo que da lugar a la formación de anticuerpos anti-NMDA por los mecanismos anteriormente descritos. Se ha observado que infecciones por virus varicela zoster<sup>(68)</sup>, *Mycoplasma*<sup>(69)</sup> y SARS-CoV2<sup>(70, 71)</sup> podrían ser también desencadenantes de la formación de autoanticuerpos, si bien la cantidad de casos es limitada, lo que dificulta la comprobación de esta hipótesis.

El papel de las infecciones en el desarrollo de las encefalitis anti-NMDAR todavía no es del todo conocido. Se ha planteado que estas infecciones podrían provocar la formación de anticuerpos por medio de mecanismos de mimetismo molecular. También se ha sugerido que las infecciones podrían no ser desencadenantes directos, pero sí provocar alteraciones en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica e inducir la activación de diferentes componentes del sistema inmune<sup>(72)</sup>.

#### **7.1.6. Acceso al sistema nervioso central**

Históricamente, el SNC ha sido considerado un órgano inmunoprivilegiado debido a la función de la BHE y la ausencia de un drenaje linfático. En la actualidad, se sabe que existe cierto tránsito de células inmunitarias, principalmente linfocitos B y T, a través de la BHE intacta, si bien este proceso está estrictamente regulado, y en modelos animales de las patologías autoinmunes del SNC suele ser necesaria la inyección directa de los anticuerpos en el SNC o la adición de toxinas que alteren la permeabilidad de la BHE<sup>(73)</sup>.

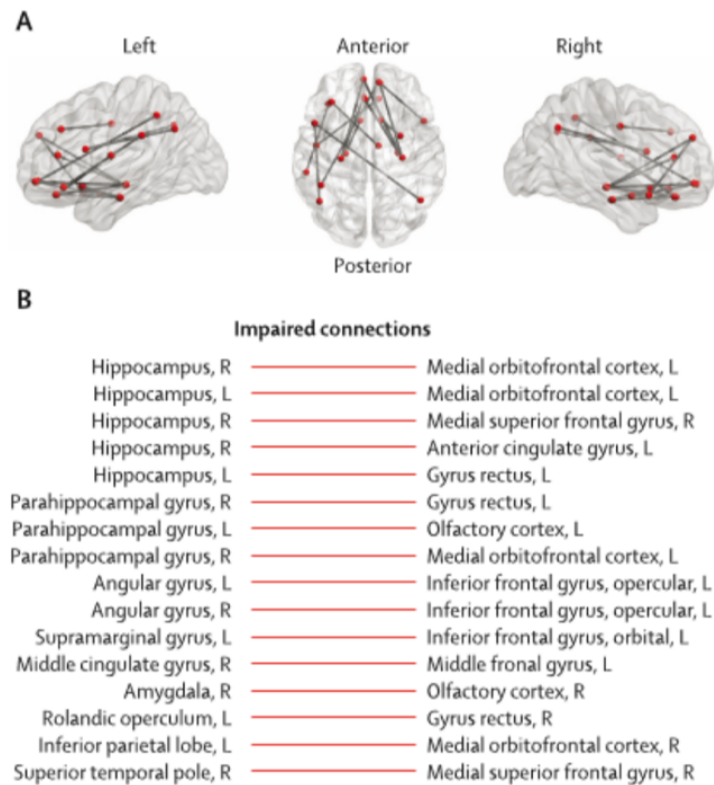
Múltiples citoquinas inflamatorias como IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-17A aumentan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y, consecuentemente, podrían facilitar el acceso de los autoanticuerpos al SNC<sup>(74)</sup>. En el LCR de los pacientes con encefalitis anti-NMDAR se han podido detectar concentraciones elevadas de citoquinas proinflamatorias como CXCL13, IL-6, IL-17, CXCL10 e IL-1 $\beta$ . También se ha observado que las células que conforman el endotelio vascular cerebral expresan algunas de las dianas de los autoanticuerpos asociados a encefalitis autoinmunes, como el NMDAR, por lo que su lesión inicial podría facilitar el acceso de los anticuerpos al SNC<sup>(75)</sup>.

En algunos individuos existen estructuras linfáticas ectópicas en la duramadre. En pacientes con esclerosis múltiple, los linfocitos B de memoria activados pueden diferenciarse en células plasmáticas productoras de autoanticuerpos en estas estructuras ectópicas<sup>(76)</sup>. Este mecanismo de producción intratecal de los autoanticuerpos también podría ocurrir en algunas encefalitis autoinmunes, si bien todavía no hay evidencia al respecto.

#### **7.1.7. Vías neuronales alteradas en las encefalitis anti-NMDAR**

En los estudios de neuroimagen de los pacientes con encefalitis anti-NMDAR es posible observar cierto grado de atrofia hipocampal, más acusada en la región CA1, donde en condiciones fisiológicas se encuentran las mayores concentraciones de NMDAR<sup>(77)</sup>.

En estudios de resonancia magnética cerebral funcional en pacientes con encefalitis anti-NMDAR<sup>(78)</sup> se han detectado alteraciones significativas en las vías que comunican el hipocampo con el lóbulo temporal medial y algunos centros de la red neuronal por defecto, especialmente los prefrontales. La *Figura 13* resume las vías cuya actividad se ve alterada en los pacientes con encefalitis anti-NMDAR.



*Figura 13. Vías neuronales cuya conectividad se ve reducida en los pacientes con encefalitis anti-NMDAR. Tomado de Peer, 2017<sup>(78)</sup>.*

La disfunción en la comunicación hipotálamo – lóbulo temporal medial está implicada en las alteraciones de la memoria que presentan algunos de los pacientes con encefalitis anti-NMDAR. Algunos estudios han encontrado alteraciones en las comunicaciones intrínsecas de la DMN<sup>(79)</sup>, mientras que otros únicamente han encontrado alteraciones en las comunicaciones entre la DMN y el hipotálamo, pero no en la propia DMN<sup>(78)</sup>. Al margen del hipocampo, también se observó una disfunción de otras vías neuronales distribuidas por todo el SNC. Los síntomas psicóticos se relacionan con alteraciones fronto-parietales. La alteración de la conectividad de algunas vías sensoriomotoras se ha asociado a los trastornos del movimiento propios de esta enfermedad. Las alteraciones de las funciones ejecutivas se asocian a una disfunción frontal.

## 7.2. Encefalitis anti-VGKC, anti-LGI1 y anti-CASPR2

Las encefalitis inicialmente consideradas anti-VGKC son en realidad producidas por anticuerpos dirigidos contra proteínas asociadas a VGKC como LGI1<sup>(80)</sup> y CASPR2<sup>(81)</sup>. A diferencia de otros anticuerpos asociados a encefalitis autoinmunes, los anticuerpos anti-LGI1 y anti-CASPR2 son predominantemente IgG4<sup>(82)</sup>. Debido a sus características estructurales, los anticuerpos IgG4 no generan una respuesta inmune mediada por el sistema del complemento o la inmunidad celular. Por ello, es habitual que los pacientes con patologías autoinmunes mediadas IgG4 respondan mejor a terapias anti-linfocitos B como el rituximab que a los corticoides o las inmunoglobulinas intravenosas<sup>(83)</sup>.

### 7.2.1. Anticuerpos anti-LGI1

Los anticuerpos anti-LGI1 no parecen afectar al papel de esta proteína en la actividad de los canales Kv1 ni la regulación del desarrollo de las vías glutamérgicas hipocámpales. En su lugar, los anticuerpos anti-LGI1 impiden la interacción de LGI1 con ADAM22 y ADAM23. Este mecanismo aparece representado en la *Figura 14*. Se ha observado que la alteración de la interacción LGI1-ADAM22 disminuye la densidad de los AMPAR postsinápticos<sup>(84)</sup>, lo que provoca una hipofunción de interneuronas inhibitorias, con la consecuente hiperexcitabilidad neuronal que provoca las distonías. Los anticuerpos anti-LGI1 pueden unirse a LGI1 por distintos epitopos, lo que sugiere que la encefalitis anti-LGI1 podría ser debida a un repertorio de anticuerpos policlonales<sup>(85)</sup>.

Los AMPAR se anclan a la membrana celular por medio de la interacción entre las subunidades transmembrana proteicas reguladoras del receptor AMPA (TARPs) y los dominios PDZ1 y PDZ2 de la proteína PSD-95. Por su parte, ADAM22 se une al dominio PDZ3 de PSD-95. La unión simultánea de LGI1 a ADAM22 aumenta la fuerza del enlace entre AMPAR y PSD-95. Los anticuerpos anti-LGI1, dirigidos contra los dominios LRR y EPTP<sup>(86)</sup>, se unen simultáneamente a ambos dominios, provocando una modificación estructural de LGI1 que dificulta la unión a ADAM22.

El estímulo que desencadena la formación de los anticuerpos anti-LGI1 es desconocido. La principal hipótesis al respecto sugiere que una infección viral dañaría la BHE, provocando un aumento de su permeabilidad que facilitaría el paso de LGI1 a la circulación sistémica<sup>(87)</sup>. Se ha observado que hasta un 90% de los pacientes con encefalitis anti-LGI1 presentan el alelo HLA-DRB1\*07:01<sup>(66)</sup> y, más raramente, HLA-DRB4<sup>(88)</sup>. Sin

embargo, la prevalencia de estas variantes de HLA en población sana es mucho mayor que la prevalencia de las encefalitis anti-LGI1, lo que sugiere que estos alelos se asocian únicamente a una predisposición a la formación de los autoanticuerpos<sup>(89)</sup>.

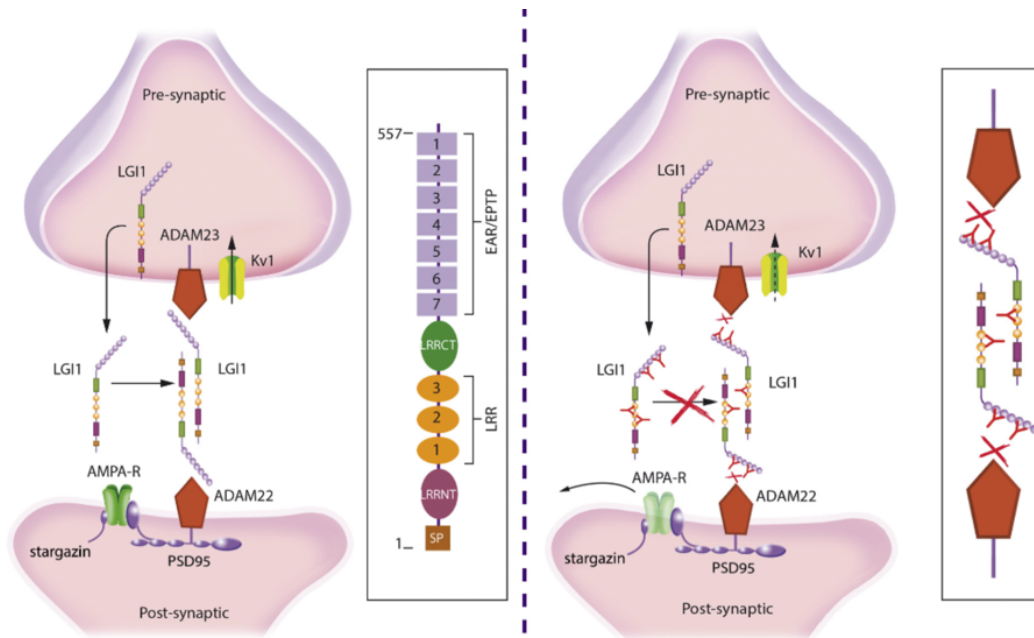


Figura 14. Izquierda: función normal de LGI1. LGI1 interactúa con ADAM22 y ADAM23 para fijar la posición de los canales Kv1 presinápticos y los AMPAR postsinápticos. Derecha: mecanismo de acción de los autoanticuerpos anti-LGI1. Al impedir la interacción con ADAM22 y ADAM23, los AMPAR difunden libremente por la membrana celular y abandonan el espacio sináptico. Tomado de Dalmau, 2017<sup>(85)</sup>.

De forma crónica, la presencia de anticuerpos anti-LGI1 se asocia a la aparición de lesiones estructurales limitadas a la región CA3 del hipocampo en forma de atrofia<sup>(90)</sup>. Sin embargo, estudios de neuroimagen funcional han demostrado que las alteraciones funcionales de las encefalitis anti-LGI1 no se limitan al sistema límbico<sup>(91)</sup>. En su lugar, se han detectado aumentos en la conectividad en el interior de la DMN, así como en las conexiones entre la DMN y la ínsula. El hecho de que estos aumentos sean más acusados en pacientes con peor rendimiento en tareas de evaluación de la memoria orienta a que estos cambios en la conectividad podrían producirse a modo de mecanismo compensatorio frente a la atrofia del hipocampo<sup>(77, 91)</sup>, que es generalmente más severa que aquella observada en los pacientes con encefalitis anti-NMDAR. Un estudio de *Qiao et al*<sup>(92)</sup> encontró una disminución en la conectividad del hipocampo, el giro frontal inferior, el giro temporal superior, el córtex cingular (anterior y posterior) y la amígdala; así como un aumento de la conectividad del putamen, el caudado y el área motora suplementaria.

### 7.2.2. Anticuerpos anti-CASPR2

Los anticuerpos anti-CASPR2 también son anticuerpos IgG4<sup>(83)</sup> dirigidos contra el dominio extracelular con la porción N-terminal de CASPR2, si bien hasta un 60% de los pacientes presentan IgG1 e IgG2 de forma simultánea. La producción de estos autoanticuerpos se ha asociado al HLA-I DRB1\*11:01<sup>(89)</sup>. En algunos pacientes, estos anticuerpos impiden la interacción entre CASPR2 y la proteína TAG1 en su conformación *cis*, expresada en los axones, mientras que en otros dificultan la unión a TAG1 en conformación *trans*, expresada en los oligodendrocitos y las células de Schwann.

Las neoplasias tímicas son frecuentes en los pacientes con encefalitis anti-CASPR2. De forma similar a la miastenia gravis, las alteraciones de la función inmunorreguladora del timo producidas en algunos timomas facilitan las respuestas autoinmunes<sup>(93)</sup>.

### 7.3. Encefalitis anti-GABA

La gran mayoría de receptores GABA<sub>A</sub> están formados por dos subunidades  $\alpha$ , dos subunidades  $\beta$  y una subunidad  $\gamma$ . Los autoanticuerpos anti-GABA<sub>A</sub>, fundamentalmente IgG1 dirigidos contra las subunidades  $\alpha 1$ ,  $\beta 3$  y  $\gamma 2$ <sup>(94, 95)</sup>, provocan una disminución de la densidad de los receptores GABA<sub>A</sub> sinápticos y extrasinápticos<sup>(96)</sup>.

Los anticuerpos anti-GABA<sub>B</sub> son principalmente IgG1, y se dirigen contra la subunidad  $\beta 1$ . Su mecanismo fisiopatológico parece basarse en una inhibición directa de los receptores GABA<sub>B</sub>, sin afectar a su densidad en la superficie neuronal<sup>(95, 96)</sup>.

### 7.4. Encefalitis anti-AMPA

Los anticuerpos anti-AMPA están dirigidos contra epítomos extracelulares de las subunidades GluA1 y GluA2<sup>(97)</sup>. Al administrar IgG anti-GluA1 y anti-GluA2 en neuronas de roedores, se produce una disminución de la densidad de AMPAR, lo que sugiere que estos anticuerpos actúan mediante la internalización de los receptores. También se ha detectado un aumento de la neurotransmisión mediada por receptores GABA<sub>A</sub>, probablemente como mecanismo compensatorio de la internalización de los AMPAR<sup>(97, 98)</sup>.

Al estudiar los efectos de estos anticuerpos sobre el comportamiento, se ha observado que la infusión durante 2 semanas de anticuerpos IgG anti-GluA2 en ratones se asocia a un deterioro cognitivo y un aumento de las conductas relacionadas con la ansiedad<sup>(99)</sup>.

## **7.5. Encefalitis anti-GlyR**

Los anticuerpos anti-GlyR, en su mayoría IgG1, actúan por medio de la internalización del receptor<sup>(94)</sup> y bloquean el paso de iones Cl<sup>-</sup> a través de los GlyR<sup>(100)</sup>, si bien el mecanismo y las consecuencias de este proceso no son plenamente conocidas.

## **7.6. Encefalitis anti-mGluR**

Los anticuerpos dirigidos contra los receptores glutamérgicos metabotrópicos son mucho menos frecuentes que los dirigidos contra los receptores ionotrópicos. Los anticuerpos anti-mGluR5 son anticuerpos IgG1 que provocan una disminución de la concentración de mGluR5, tanto sináptico como extrasináptico, por medio de un mecanismo escasamente conocido<sup>(101, 102)</sup>. Estos anticuerpos podrían tener un mecanismo de acción similar a los anticuerpos anti-NMDAR, si bien la evidencia al respecto es limitada.

## **7.7. Encefalitis anti-DPPX**

Los anticuerpos anti-DPPX son predominantemente IgG1 e IgG4. Provocan una disminución del pool de DPPX de la superficie neuronal, así como de los canales de potasio Kv4.2<sup>(88, 103)</sup>. La desaparición de estos anticuerpos permite la restauración de los niveles previos de DPPX y Kv4.2 en un plazo de 7 días. Este plazo es notablemente superior a la recuperación de los NMDAR en pacientes con encefalitis anti-NMDAR, lo que sugiere la posibilidad de que su mecanismo de recuperación sea diferente, quizás implicando procesos transcripcionales, más allá del reciclaje de los receptores.

La disminución de los canales Kv4.2 en las neuronas hipocámpales lleva a una hiperexcitabilidad de las neuronas entéricas del plexo de Auerbach, provocando una hipermotilidad intestinal que genera los cuadros diarreicos de las encefalitis anti-DPPX<sup>(104)</sup>.

## **8. Discusión**

Las encefalitis autoinmunes son entidades limítrofes entre la psiquiatría y la neurología. Algunos autoanticuerpos se asocian a síntomas y/o signos característicos que facilitan la identificación de estos cuadros, como las distonías faciobraquiales y la hiponatremia de las encefalitis anti-LGI1, la diarrea profusa de las encefalitis anti-DPPX o las alteraciones del sueño de las encefalitis anti-IgLON5. Sin embargo, la mayoría de las encefalitis autoinmunes, especialmente las encefalitis anti-NMDAR, debutan con síntomas

psiquiátricos inespecíficos, lo que lleva a que una gran parte de estos pacientes sean inicialmente diagnosticados de patologías psiquiátricas como la esquizofrenia, la depresión o los trastornos de ansiedad. La sospecha de una causa orgánica suele retrasarse hasta la aparición de clínica neurológica como las crisis convulsivas o los trastornos del movimiento.

La organicidad de los trastornos psiquiátricos ha sido objeto de debate desde el siglo XVIII<sup>(105)</sup>. En la actualidad, si bien todavía es relativamente frecuente separar la patología física de la mental, está ganando terreno la hipótesis de que todos los trastornos psiquiátricos tienen un sustrato orgánico, con frecuencia desconocido, susceptible de ser modificado por factores ambientales y sociales. El paradigma actual de la fisiopatología de muchas enfermedades psiquiátricas se basa en una disfunción sináptica secundaria a alteraciones de la función de los neurotransmisores. Asimismo, los distintos tratamientos psicofarmacológicos basan su efecto en la modificación de la actividad de diferentes neurotransmisores y/o sus receptores. La limitada eficacia de algunos de estos tratamientos sugiere la posible implicación de otros procesos en el desarrollo de este tipo de patologías<sup>(106)</sup>. La descripción de los mecanismos fisiopatogénicos de las encefalitis autoinmunes ha puesto en evidencia que estas disfunciones de la neurotransmisión pueden ser secundarias a procesos orgánicos específicos, en este caso, de etiología autoinmune.

Conocer los procesos fisiopatológicos que ocurren en un paciente es una herramienta esencial a la hora de tomar decisiones diagnósticas y/o terapéuticas. En primer lugar, conocer los procesos fisiopatológicos que provocan una enfermedad es clave a la hora de definir los límites del espectro clínico de cada patología. La ausencia de conocimiento acerca de la fisiopatología de algunas enfermedades o de un tratamiento curativo se traducen con frecuencia en que los criterios diagnósticos de un gran número de patologías neuropsiquiátricas requieran la exclusión de las causas conocidas y potencialmente reversibles de cuadros clínicos similares. Así, de acuerdo con los criterios del DSM-V<sup>(107)</sup>, patologías como la esquizofrenia o el trastorno depresivo mayor son diagnósticos de exclusión, que requieren que el cuadro clínico no pueda ser atribuido al efecto de tóxicos o patologías orgánicas.

La complejidad del funcionamiento fisiológico de muchas áreas del sistema nervioso central impide conocer con precisión el mecanismo por el cual se desarrollan las

patologías que afectan a dichas regiones. La esquizofrenia es un trastorno de causa desconocida que ha sido clásicamente asociado a una disfunción de la neurotransmisión dopaminérgica. En consecuencia, su tratamiento tradicional se ha enfocado en la regulación de la función de la dopamina como neurotransmisor. Sin embargo, múltiples estudios han demostrado que las bases fisiopatológicas de esta enfermedad son mucho más amplias, e incluyen alteraciones de la neurotransmisión mediada por dopamina, glutamato, serotonina, GABA, glicina y D-serina<sup>(108)</sup>. Si bien el mecanismo por medio del cual la disfunción de estos neurotransmisores provoca los síntomas típicos de esta patología no es del todo comprendido, conocer la implicación de mecanismos moleculares más allá de las alteraciones dopaminérgicas abre la puerta al desarrollo de nuevas terapias<sup>(109)</sup> y, quizás en un futuro, la división de la esquizofrenia en diferentes patologías, cada una con un mecanismo fisiopatogénico y un tratamiento específico.

En segundo lugar, comprender las bases fisiopatológicas de una enfermedad abre la posibilidad de diseñar algoritmos diagnósticos que permitan realizar un correcto diagnóstico diferencial entre patologías de similar presentación pero diferente etiología, tratamiento y/o pronóstico. No es habitual que un biomarcador tenga, por sí solo, la suficiente sensibilidad y especificidad como para permitir un diagnóstico diferencial definitivo en todos los pacientes que padezcan una determinada enfermedad. En su lugar, lo habitual es que realizar el diagnóstico de una patología requiera de una combinación de un contexto clínico compatible acompañado de unos resultados en algunas pruebas complementarias que apoyen el diagnóstico y permitan descartar otras patologías que puedan provocar el mismo cuadro. A modo de ejemplo, en el campo de la neuroinmunología, el descubrimiento de los anticuerpos anti-MOG permitió en su momento definir con mayor precisión la neuromielitis óptica y distinguirla de las formas óptico-espinales de la esclerosis múltiple, patologías con una forma de presentación muy similar pero con un pronóstico y manejo clínico diferentes<sup>(110)</sup>.

Finalmente, el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad permite seleccionar qué tipo de tratamiento es el más adecuado para el manejo de cada paciente. La identificación de la bacteria *Helicobacter pylori* como agente causal de la úlcera gástrica y el adenocarcinoma gástrico supuso un hito en la historia de la medicina al permitir instaurar tratamientos antibióticos a una patología de la que, si bien se tenía conocimiento desde hacía siglos, apenas existía evidencia firme acerca de sus causas y tratamientos<sup>(111)</sup>.

En las encefalitis autoinmunes asociadas a anticuerpos dirigidos contra antígenos de superficie convergen los tres factores mencionados acerca de la importancia de conocer con precisión el mecanismo fisiopatogénico de cada enfermedad. La identificación de la etiología autoinmune de los trastornos de la conducta permite evitar tratamientos psicofarmacológicos ineficaces y/o potencialmente dañinos, y a la vez instaurar una terapia inmunosupresora con el potencial de lograr la resolución completa del cuadro. Además, el reconocimiento precoz de estas enfermedades tendría la potencial capacidad de evitar los ingresos en UCI típicos de estos pacientes al desarrollar las manifestaciones graves y tardías de las encefalitis autoinmunes.

Por estos motivos, es importante valorar los posibles beneficios de la realización de una búsqueda activa de una etiología autoinmune en pacientes que desarrollen trastornos de la conducta compatibles con las encefalitis autoinmunes resulta de especial interés.

En la valoración inicial de un paciente con una posible enfermedad de Alzheimer es necesario solicitar varias pruebas complementarias, que incluyen una analítica con niveles de vitamina B12 y hormonas tiroideas y un estudio serológico de sífilis<sup>(112)</sup>. Realizar el diagnóstico de un proceso neurodegenerativo carente de tratamiento curativo sin haber descartado otras causas reversibles condenaría a un gran porcentaje de pacientes a un tratamiento propio de una supuesta enfermedad de Alzheimer que no les aportaría beneficio alguno. La identificación de causas alternativas de las mismas manifestaciones permite revertir el cuadro clínico por medio de un tratamiento reposicional o antibiótico adecuado. Del mismo modo, identificar una encefalitis autoinmune como causa de alteraciones de la conducta permitiría evitar diagnósticos incorrectos de esquizofrenia u otras patologías psiquiátricas con sus correspondientes y, en este caso, ineficaces, tratamientos.

El siguiente paso en este proceso sería definir qué estudios realizar para identificar las causas autoinmunes de los trastornos de la conducta. El estudio rutinario de autoanticuerpos en suero y/o LCR en pacientes con una clínica compatible parece ser un punto de partida adecuado, si bien todavía es necesario comprender en mayor profundidad la función de estos anticuerpos para tomar decisiones definitivas. La positividad para algunos autoanticuerpos en pacientes sin encefalitis autoinmunes<sup>(58-60)</sup> pone en duda la utilidad de la medición aislada de estos anticuerpos como herramienta para realizar el cribado de una etiología autoinmune.

Sin embargo, la positividad para estos anticuerpos podría ser el punto de partida para completar el estudio diagnóstico de las encefalitis autoinmunes siguiendo los criterios de *Graus et al.*<sup>(38)</sup>, según los cuales para establecer el diagnóstico de una encefalitis autoinmune sería necesario utilizar tres pruebas complementarias, incluyendo una RMN, una punción lumbar para estudio del LCR y un EEG. Aplicando esta metodología no se lograría un diagnóstico precoz en aquellos pacientes con encefalitis autoinmunes sin positividad para ningún autoanticuerpo. Aun así, dado el aumento del número de moléculas que se han identificado en los últimos años como dianas de los autoanticuerpos asociados a encefalitis autoinmunes, es esperable que, con el tiempo, los paneles de anticuerpos sean cada vez más completos y, en consecuencia, el número de encefalitis autoinmunes seronegativas se vea reducido.

Una alternativa sería realizar el cribado de autoinmunidad únicamente en los pacientes con clínica compatible que cumplan criterios clínicos que aumenten la probabilidad de la etiología autoinmune. La velocidad de instauración del cuadro clínico y el perfil epidemiológico habitual de los pacientes asociados a cada anticuerpo parecen dos propuestas razonables como factores que aumenten la elevan la sospecha de la etiología autoinmune ante la presentación de un cuadro clínico compatible.

Las encefalitis autoinmunes suelen desarrollarse de forma subaguda, en un plazo inferior a 3 meses. Las presentaciones crónicas pueden darse en algunas encefalitis anti-LGI1, anti-CASPR2 o anti-DPPX<sup>(34, 113)</sup>, si bien un tiempo de evolución prolongado implica una menor probabilidad de una causa autoinmune y orienta hacia el diagnóstico de un proceso psiquiátrico “primario” o una enfermedad degenerativa. Del mismo modo, las presentaciones hiperagudas apuntarían hacia etiologías de tipo infeccioso o vascular.

El perfil demográfico de los pacientes también puede elevar la sospecha de la etiología autoinmune. Las encefalitis anti-NMDAR se dan típicamente en mujeres en la segunda o tercera década de la vida<sup>(31)</sup>. Por su parte, las encefalitis anti-LGI1 y anti-CASPR2 son más frecuentes en varones en la sexta década de la vida. Es probable que estos criterios no deban ser valorados de forma aislada, dado que no encajar en alguno de estos perfiles demográficos no descarta la posibilidad de padecer estos trastornos.

Finalmente, en una historia clínica detallada es posible identificar elementos que eleven la sospecha de una causa autoinmune. Antecedentes de cuadros pseudogripales o

encefalitis herpéticas en las semanas previas al inicio de los síntomas deberían elevar la sospecha de estos cuadros y motivar la búsqueda de autoanticuerpos. Un diagnóstico previo de alguna de las neoplasias asociadas a encefalitis autoinmunes también debería ser un hallazgo a valorar, si bien no es infrecuente que las encefalitis paraneoplásicas sean la primera manifestación de tumores no diagnosticados.

Nuevamente, es probable que estos criterios carezcan de una sensibilidad y especificidad suficientes como para permitir, por sí solos, identificar la etiología autoinmune. Sin embargo, por todos los motivos expuestos, valdría la pena realizar estudios experimentales que determinasen la utilidad de la búsqueda rutinaria de una etiología autoinmune en los pacientes con una presentación clínica compatible con la presentación inicial de una encefalitis autoinmune.

## **9. Conclusión**

La disfunción estructural y/o funcional de las sinapsis secundaria a procesos autoinmunes ha sido un proceso ampliamente estudiado en patologías del sistema nervioso periférico como la miastenia gravis o la enfermedad de Lambert-Eaton. Las encefalitis autoinmunes son las primeras patologías en las que se ha demostrado una disfunción sináptica autoinmune dentro del sistema nervioso central.

Las encefalitis autoinmunes producidas por anticuerpos dirigidos contra la subunidad GluN1 del receptor NMDA han sido las más ampliamente estudiada. Los anticuerpos anti-NMDAR provocan la internalización de los receptores NMDA, predominantemente en el subículo del hipocampo, el córtex prefrontal dorsolateral y el área tegmental ventral. De forma secundaria, se produce una disfunción dopaminérgica capaz de provocar algunas de los síntomas que las encefalitis anti-NMDA comparten con la esquizofrenia.

El mecanismo fisiopatogénico de los demás anticuerpos no ha sido estudiado con tanta profundidad, si bien en los últimos años se han producido grandes avances en el conocimiento del mecanismo de acción estas moléculas.

Conocer con precisión la fisiopatología de estos anticuerpos permitirá, en un futuro, elaborar algoritmos que permitan identificar estas patologías ante sus primeras manifestaciones. En el presente trabajo, se ha valorado la posibilidad de realizar un cribado rutinario de una etiología autoinmune ante la aparición de trastornos de la conducta

compatibles por medio de la búsqueda de los autoanticuerpos asociados en LCR, si bien será necesaria la realización de estudios que valoren el impacto que este tipo de prácticas puedan tener en el manejo de los pacientes con encefalitis autoinmunes.

En los objetivos de las futuras investigaciones acerca de la fisiopatología de estos trastornos, resultará de especial interés conocer los estímulos que desencadenan la formación de los autoanticuerpos, el mecanismo de entrada de los autoanticuerpos al SNC y el papel de los autoanticuerpos en los sujetos que no desarrollan encefalitis autoinmunes.

## **10. Bibliografía**

1. Catani M, Dell'acqua F, Thiebaut de Schotten M. A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(8):1724-37.
2. Broca, P. Anatomie comparée des circonvolutions cérébrales: le grand lobe limbique et la scissure limbique dans la série des mammifères. *Revue Anthropologique.* 1878; 1:385e498.
3. Willis MA, Haines DE. Principios de neurociencia. 5ª ed. Barcelona: Elsevier España, 2019. 31, Sistema límbico; 457-467.
4. Felten DL, O'Banion MK, Maida MS. Netter. Atlas de neurociencia. 3ª ed. Barcelona: Elsevier España, 2017. 16, Sistemas vegetativo-hipotalámico-límbico; 421-461.
5. Knierim JJ. The hippocampus. *Curr Biol.* 2015; 25(23):1116-1121.
6. Yang Y, Wang JC. From Structure to Behavior in Basolateral Amygdala-Hippocampus Circuits. *Neural Circuits.* 2017; 11:86.
7. Papez JW. A proposed mechanism of emotion. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1937; 7(1): 103-12.
8. MacLean PD. The Triune Brain in Evolution. Role in Paleocerebral Functions. *Sci.* 1990; 250(4978):303-5.
9. Pessoa L, Hof PR. From Paul Broca's great limbic lobe to the limbic system. *J Comp Neurol.* 2015; 523(17):2495-500.
10. Vogt BA. Cingulate cortex in the three limbic subsystems. *Handb Clin Neurol.* 2019; 166:39-51.
11. Rolls ET. Limbic systems for emotion and for memory, but no single limbic system. *Cortex.* 2015; 62:119-57.
12. Mtui E, Gruener G, Dockery P, Fitzgerald. Neuroanatomía clínica y neurociencia. 7ª ed. Barcelona: Elsevier España, 2017. 34, Sistemas olfatorio y límbico; 323-343.
13. Bauer EP, Schafe GE, LeDoux JE. NMDA receptors and L-type voltage-gated calcium channels contribute to long-term potentiation and different components of fear memory formation in the lateral amygdala. *J. Neurosci.* 2002; 22, 5239–5249.
14. Etkin A, Prater KE, Schatzberg AF, Menon V, Greicius MD. Disrupted amygdalar subregion functional connectivity and evidence of a compensatory network in generalized anxiety disorder. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2009; 66, 1361–1372.

15. Esperidião Antonio V, Majeski Colombo M, Toledo Monteverde D et al. Neurobiology of emotions: an update. *International Review of Psychiatry*. 2017; 29(3), 293–307.
16. Phan KL, Wager T, Taylor SF et al. Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage*. 2002; 16: 331–348.
17. Lamm C, Singer T. The role of anterior insular cortex in social emotions. *Brain Struct Funct*. 2010; 214:579–591.
18. Choi DW. Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron*. 1988; 1: 623– 634.
19. Sprengel R. Role of AMPA receptors in synaptic plasticity. *Cell Tissue Res*. 2006; 326:447-455.
20. Schulte U, Thumfart J-O, Klöcker N, et al. The epilepsy-linked Lgi1 protein assembles into presynaptic Kv1 channels and inhibits inactivation by Kvβ1. *Neuron*. 2006;49:697–706.
21. Sonderen A, Schreurs MWJ, Wirtz PW et al. From VGKC to LGI1 and Caspr2 encephalitis: The evolution of a disease entity over time. *Autoimmune Rev*. 2016;15(10):970-974.
22. Michael S, Waters P, Irani SR. Stop testing for autoantibodies to the VGKC-complex: only request LGI1 and CASPR2. *Pract Neurol*. 2020;20:377–384.
23. Shekhar A. GABA blockade in the region of the dorsomedial hypothalamus regulates “anxiety” in rats in the elevated plus maze: I. Behavioral measures. *Brain Res*. 1993; 627:9–16.
24. de Freitas RL, Salgado-Rohner CJ, Biagioni AF et al. NMDA and AMPA/kainate glutamatergic receptors in the prelimbic medial prefrontal cortex modulate the elaborated defensive behavior and innate fear-induced antinociception elicited by GABAA receptor blockade in the medial hypothalamus. *Cereb Cortex*. 2014;24(6):1518-28.
25. Legendre, P. The glycinergic inhibitory synapse. *Cell. Mol. Life Sci*. 2001; 58:760–793.
26. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated encephalitis. *N Engl J Med* 2018;378:840–51.
27. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effect of antibodies. *Lancet Neurol*. 2008; 7:1091-1098.
28. Hansen N, Timäus C. Autoimmune encephalitis with psychiatric features in adults: historical evolution and prospective challenge. *J Neural Transm*. 2021; 128(1):1-14.
29. Bradshaw MJ, Linnoila JJ. An Overview of Autoimmune and Paraneoplastic Encephalitides. *Semin Neurol*. 2018 Jun;38(3):330-343.
30. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, et al. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California encephalitis project. *Clin Infect Dis* 2012;54:899–904.
31. Dalmau J, Armangué T, Planagumà J et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol*. 2019; 18(11):1045-1057.

32. Al-Diwani A, Handel A, Townsend L et al. The psychopathology of NMDAR-antibody encephalitis in adults: a systematic review and phenotypic analysis of individual patient data. *Lancet Psychiatry*. 2019; 6(3):235-246.
33. Uy CE, Binks S, Irani SR. Autoimmune encephalitis: clinical spectrum and management. *Pract Neurol*. 2021;0:1-14.
34. Miller TD, Chong TT-J, Aimola Davies AM et al. Human hippocampal CA3 damage disrupts both recent and remote episodic memories. *Elife* 2020;9:1–47.
35. Abbatemarco JR, Rodenbeck SJ, Day GS et al. Autoimmune Neurology: The Need for Comprehensive Care. *Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021; 15;8(5):e1033.
36. Pollak T, Lennox B, Müller S et al. Autoimmune psychosis: an international consensus on an approach to the diagnosis and management of psychosis of suspected autoimmune origin. *Lancet Psychiatry*. 2020; 7: 93–108.
37. AS, Flanagan EP. Diagnostic and therapeutic approach to autoimmune neurologic disorders. *Semin Neurol*. 2018;38(3):392-402.
38. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016;15(4):391-404.
39. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12:157-65.
40. Abboud H, et al. Autoimmune encephalitis: proposed recommendations for symptomatic and long-term management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;0:1–11.
41. Lim JA, Lee ST, Moon J, et al. Development of the clinical assessment scale in autoimmune encephalitis. *Ann Neurol*. 2019;85(3):352-358.
42. 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(3):e244-e252.
43. Diaz-Arias LA, Yeshokumar AK, Glassberg B, et al. Fatigue in Survivors of Autoimmune Encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 Aug 13;8(6):e1064.
44. Vieira M, Yong XLH, Roche KW et al. Regulation of NMDA glutamate receptor functions by the GluN2 subunits. *J. Neurochem*, 2020; 154:121-143.
45. Lynch DR, Rattelle A, Dong YN et al. Anti-NMDA Receptor Encephalitis: Clinical Features and Basic Mechanisms. *Advances in pharmacology*. 2018; 82:235–260.
46. Wollmuth LP, Chan K, Groc Laurent. The diverse and complex modes of action of anti-NMDA receptor autoantibodies. *Neuropharmacology*. 2021; 194:108624.
47. Gleichman AJ, Spruce LA, Dalmau J et al. Anti-NMDA receptor encephalitis antibody binding is dependent on amino acid identity of a small region within the GluN1 amino terminal domain. *The Journal of Neuroscience*. 2012; 32:11082-11094.
48. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2008; 7:1091-1098.
49. Prüss H. Autoantibodies in neurological disease. *Nat Rev Immunol*. 2021; May 11:1–16.

50. Planagumà J, Haselmann H, Mannara F et al. Ephrin-B2 prevents N-methyl-D-aspartate receptor antibody effects on memory and neuroplasticity. *Ann Neurol.* 2016; 80(3):388-400.
51. Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ et al. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurobiology of Disease.* 2010;30(17):5866-5875.
52. Moscato EH, Peng X, Jain A et al. Acute mechanisms underlying antibody effects in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol.* 2014; 76:108-119.
53. Carceles-Cordon M, Mannara F, Aguilar E, et al. NMDAR antibodies alter dopamine receptors and cause psychotic behavior in mice. *Ann Neurol.* 2020;88(3):603-613.
54. Grace AA. Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience.* 1991; 41:1–24.
55. Krystal JH, D’Souza DC, Karper LP et al. Interactive effects of subanesthetic ketamine and haloperidol in healthy humans. *Psychopharmacology.* 1999; 145:193–204.
56. Wilke JBH et al. Autoantibodies against NMDA receptor 1 modify rather than cause encephalitis. *Molecular Psychiatry.* 2021 Jul 30.
57. Ehrenreich H. Autoantibodies against N-methyl-D-aspartate receptor 1 in health and disease. *Curr Opin Neurol.* 2018; 31(3):306-312.
58. Dahm L, Ott C, Steiner J et al. Seroprevalence of autoantibodies against brain antigens in health and disease. *Ann Neurol.* 2014; 76(1):82-94.
59. Pan H, Oliveira B, Saher G et al. Uncoupling the widespread occurrence of anti-NMDAR1 autoantibodies from neuropsychiatric disease in a novel autoimmune model. *Mol Psy.* 2019; 24:1489-1501.
60. Pollak TA, Kempton MJ, Iyegbe C et al. Clinical, cognitive and neuroanatomical associations of serum NMDA antibodies in people at high clinical risk of psychosis. *Mol Psychiatry.* 2021; 26(6):2590-2604.
61. Wagnon I, Hélie P, Bardou I et al. Autoimmune encephalitis mediated by B-cell response against N-methyl-d-aspartate receptor. *Brain.* 2020;143(10):2957-2972.
62. Jones BE, Tovar KR, Goehring A et al. Autoimmune receptor encephalitis in mice induced by active immunization with conformationally stabilized holoreceptors. *Sci Transl Med.* 2019; 11(500):eaaw0044.
63. Byun JI, Lee ST, Moon J et al. Distinct intrathecal interleukin-17/interleukin-6 activation in anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *J Neuroimmunol.* 2016; 297:141-7.
64. Wang X, Ma C, Liu CY et al. Neuronal NMDAR currents of the hippocampus and learning performance in autoimmune anti-NMDAR encephalitis and involvement of TNF- $\alpha$  and IL-6. *Front Neurol.* 2019; 10:684.
65. Liba Z, Kayserova J, Elisak M et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: the clinical course in light of the chemokine and cytokine levels in cerebrospinal fluid. *J Neuroinflammation.* 2016; 13:55.
66. Mueller SH, Färber A, Prüss H et al. Genetic predisposition in anti-LGI1 and anti-NMDA receptor encephalitis. *Ann Neurol.* 2018; 83(4):863-869.
67. Dalmau J. NMDA receptor encephalitis and other antibody-mediated disorders of the synapse: The 2016 Cotzias lecture. *Neurology.* 2016; 87(23):2471-2482.

68. Schabitz WR, Rogalewski A, Hagemester C et al. VZV brainstem encephalitis triggers NMDA receptor immunoreaction. *Neurology*. 2014; 83:2309-2311.
69. Gable MS, Gavali S, Radner A et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: report of ten cases and comparison with viral encephalitis. *Eur J Clin Microbiol Infec Dis*. 2009; 28:1421-1429.
70. Monti G, Giovanni G, Marudi A et al. Anti-NMDA receptor encephalitis presenting as new onset refractory status epilepticus in COVID-19. *Seizure*. 2020; 81:18-20.
71. Panariello A, Basetti R, Radice A et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in a psychiatric Covid-19 patient: a case report. *Brain Behav Immun*. 2020; 87:179-181.
72. Joubert B, Dalmau J. The role of infections in autoimmune encephalitides. *Rev Neurol*. 2019; 175(7-8):420-426.
73. Sun B, Ramberger M, O'Connor KC, Bashford-Rogers RJM, Irani SR. The B cell immunobiology that underlies CNS autoantibody-mediated diseases. *Nat Rev Neurol*. 2020; 16(9):481-492.
74. Wesselingh R, Butzkueven H, Buzzard K et al. Innate immunity in the central nervous system: a missing piece of the autoimmune encephalitis puzzle? *Front Immunol*. 2019; 10:2066.
75. Sinmaz N, Amatoury M, Merheb V et al. Autoantibodies in movement and psychiatric disorders: updated concepts in detection methods, pathogenicity and CNS entry. *Ann NY Acad Sci*. 2015; 1351:22-28.
76. Bhagavati S. Autoimmune disorders of the nervous system: pathophysiology, clinical features and therapy. *Front Neurol*. 2021;12:664664.
77. Heine J, Prüß H, Scheel M et al. Transdiagnostic hippocampal damage patterns in neuroimmunological disorders. *NeuroIm Clin*. 2020; 28:102515.
78. Peer M, Prüß H, Ben-Dayana I et al. Functional connectivity of large-scale brain networks in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational study. *Lancet Psychiatry*. 2017; 4(10):768-774.
79. Brier MR, Day GS, Snyder AZ et al. N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis mediates loss of intrinsic activity measured by functional MRI. *J Neurol*. 2016; 263:1083-1091.
80. Irani SR, Alexander S, Waters P et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain*. 2010; 133(9):2734-2748.
81. Lancaster E, Huijbers MGM, Bar V et al. Investigations of Caspr2, an autoantigen of encephalitis and neuromyotonia. *Ann Neurol*. 2011; 69(2):303-311.
82. Arino H, Armangue T, Petit-Pedrol M et al. Anti-LGI1-associated cognitive impairment: presentation and long-term outcome. *Neurology*. 2016; 87:759-765.
83. Dalakas MC. IgG4-mediated neurologic autoimmunities: understanding the pathogenicity of IgG4, ineffectiveness of IVIg, and long-lasting benefits of anti-B cell therapies. *Neuro Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022; 9:e1116.
84. Ohkawa T, Fukata Y, Yamasaki M et al. Autoantibodies to epilepsy-related LGI1 in limbic encephalitis neutralize LGI1 and ADAM22 interaction and reduce AMPA receptors. *The Journal of Neuroscience*. 2013; 33(46):18161-18174.

85. Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to synaptic receptors and neuronal cell surface proteins in autoimmune diseases of the central nervous system. *Physiol Rev.* 2017; 97(2):839-887.
86. Ramberger M, Berreta A, Tan JMM et al. Distinctive binding properties of human monoclonal LGI1 autoantibodies determine pathogenic mechanisms. *Brain.* 2020; 143(6):1731-1745.
87. Fukata Y, Yokoi N, Miyazaki Y et al. The LGI1-ADAM22 protein complex in synaptic transmission and synaptic disorders. *Neurosci Res.* 2017; 116:39-45.
88. van Sonderen A, Roelen DL, Stoop JA et al. Anti-LGI1 encephalitis is strongly associated with HLA-DR7 and HLA-DRB4. *Ann Neurol.* 2017;81(2):193-198.
89. Binks S, Varley J, Lee W et al. Distinct HLA associations of LGI1 and CASPR2-antibody diseases. *Brain.* 2018; 141(8):2263-2271.
90. Miller TD, Chong TTJ, Aimola AM et al. Focal CA3 hippocampal subfield atrophy following LGI1 VGKC-complex antibody limbic encephalitis. *Brain.* 2017;140(5):1212-1219.
91. Heine J, Prüss H, Kopp UA et al. Beyond the limbic system: disruption and functional compensation of large-scale brain networks in patients with anti-LGI1 encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018; 89(11):1191-1199.
92. Qiao J, Zhao X, Wang S et al. Functional and structural brain alterations in encephalitis with LGI1 antibodies. *Front Neurosci.* 2020; 14:304.
93. Marx A, Muller-Hermelink HK, Strobel P. The role of thymomas in the development of myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci.* 2003; 998:223-236.
94. Prüss H, Kirmse K. Pathogenic role of autoantibodies against inhibitory synapses. *Brain Res.* 2018; 1701:146-152.
95. Petit-Pedrol M, Armangue TP, Peng X et al. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus and antibodies to the GABAA receptor: a case series, characterization of the antigen and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 2014; 13:276-286.
96. Jain, A., Lancaster, E., Dalmau, J., Balice-Gordon, R.J., 2015. Autoantibodies in the CSF of anti-GABA receptor encephalitis patients block activation of GABA receptors in vitro. *Ann Neurol.* S77.
97. Lai M, Hughes EG, Peng X et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol.* 2009; 424-434.
98. Peng X, Hughes EG, Moscato EH et al. Cellular plasticity induced by anti-alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptor encephalitis antibodies. *Ann Neurol.* 2015; 77:381-398.
99. Haselmann H, Mannara F, Werner C et al. Human antibodies against the AMPA receptor subunit GluA2 induce receptor reorganization and memory dysfunction. *Neuron.* 2018; 99:1-15.
100. Rauschenberger V, von Wardenburg N, Schaefer N et al. Glycine Receptor Autoantibodies Impair Receptor Function and Induce Motor Dysfunction. *Ann Neurol.* 2020 Sep;88(3):544-561.
101. Spatola M, Petit-Pedrol M, Maudes E et al. Clinical features, prognostic factors and antibody effects in anti-mGluR1 encephalitis. *Neurol.* 2020;95:e3012-e3025.
102. Spatola M, Sabater L, Planagumà J et al. Encephalitis with mGluR5 antibodies: symptoms and antibody effects. *Neurology.* 2018; 0:1-9.
103. Hara M, Ariño H, Petit-Pedrol M et al. DPPX antibody-associated encephalitis: main syndrome and antibody effects. *Neurology.* 2017; 88(14):1340-1348.

104. Piepgras J, Holtje M, Michel K et al. Anti-DPPX encephalitis: pathogenic effects of antibodies on gut and brain neurons. *Neurology*. 2015; 85:890-897.
105. Dimitriadis Y. History of the opposition between psychogenesis and organogenesis in classic psychiatry: Part 1. *Hist Psychiatry*. 2020; 31(2):208-216.
106. Blokhin IO, Khorkova O, Saveanu RV, Wahlestedt C. Molecular mechanisms of psychiatric diseases. *Neurobiol Dis*. 2020;146:105136.
107. APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th revised edition (DSM-5)*. Washington, DC, American Psychiatric Press. 2013.
108. Winship IR, Dursun SM, Baker GB et al. An Overview of Animal Models Related to Schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 2019; 64(1):5-17.
109. Yang AC, Tsai SJ. New Targets for Schizophrenia Treatment Beyond the Dopamine Hypothesis. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(8):1689.
110. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004; 364(9451):2106-2112.
111. Pajares JM, Gisbert JP. *Helicobacter pylori*: its discovery and relevance for medicine. *Rev Esp Enferm Dig*. 2006;98(10):770-85.
112. Hane FT, Robinson M, Lee BY et al. Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 3: Diagnosis and Treatment. *J Alzheimers Dis*. 2017;57(3):645-665.
113. Abboud H, Probasco JC, Irani S et al. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(7):757-768.