

## SECUELAS COGNITIVAS EN ENCEFALITIS INMUNOMEDIADAS: COHORTE DE PACIENTES EN ARGENTINA

SARA PALACIOS<sup>1</sup>, ANALISA MANIN<sup>1,2</sup>, GUIDO S. DORMAN<sup>1,3</sup>, LEANDRO M. KIM<sup>1</sup>,  
MARÍA ROSA NÚÑEZ<sup>1,3</sup>, ANDRÉS M. VILLA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>División de Neurología, Hospital General de Agudos José María Ramos Mejía, Centro Universitario de Neurología José María Ramos Mejía, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, <sup>2</sup>Sección de Neuroinmunología, División de Neurología, Hospital General de Agudos José María Ramos Mejía, Centro Argentino de Referencia en Neuroinmunología (CADENI), Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, <sup>3</sup>Consultorio de Neurología Cognitiva, División de Neurología, Hospital General de Agudos José María Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina

**Dirección postal:** Sara Palacios, División Neurología, Hospital José María Ramos Mejía, Urquiza 609, 1221 Buenos Aires, Argentina

**E-mail:** e-mail: sari.palacios14@gmail.com

**Recibido:** 8-XI-2022

**Aceptado:** 16-I-2023

### Resumen

**Introducción:** Las encefalitis inmunomediadas son un desorden neurológico de origen autoinmune. Actualmente es escasa la descripción de las secuelas cognitivas crónicas. El objetivo del presente trabajo fue caracterizar la secuela cognitiva de diferentes tipos de encefalitis inmunomediadas en una cohorte de un centro único de Argentina.

**Métodos:** Estudio prospectivo, observacional, transversal, de pacientes en seguimiento en un hospital de la Ciudad de Buenos Aires, con diagnóstico de encefalitis inmunomediada probable y definitiva. Se evaluaron variables epidemiológicas, clínicas, paraclínicas y tratamiento. Se determinó la secuela cognitiva a través de una evaluación neurocognitiva realizada a partir del año de la presentación clínica.

**Resultados:** Fueron incluidos 15 pacientes, todos con resultado disminuido en al menos un test. La memoria fue el dominio más afectado. Aquellos que se encontraban bajo tratamiento inmunosupresor al momento de evaluarse presentaron menores resultados en el aprendizaje seriado (media -2.94; desvío estándar 1.54) versus los que se encontraban sin tratamiento (media -1.18; desvío estándar 1.40;  $p = 0.05$ ) y en la prueba de reconocimiento (media -10.34; desvío estándar 8.02) versus sin tratamiento (media -1.39; desvío estándar 2.21;  $p = 0.003$ ). Los pacientes con estatus epiléptico tuvieron resultados deficitarios en la prueba de reconocimiento (media -7.2; desvío estándar 7.91) en comparación a

los que no lo tenían (media -1.47; desvío estándar 2.34;  $p = 0.05$ ).

**Conclusión:** Nuestros resultados demuestran que, a pesar del curso monofásico de la enfermedad, todos los pacientes presentan daño cognitivo persistente más allá del año del inicio del cuadro. Estudios prospectivos de mayor envergadura serían necesarios para confirmar nuestros hallazgos.

**Palabras clave:** encefalitis inmunomediadas, encefalitis límbica, receptor de ácido N-metil-D-aspartico, secuela cognitiva, deterioro cognitivo

### Abstract

*Cognitive sequelae in immunomediated encephalitis: cohort of patients in Argentina*

**Introduction:** Autoimmune encephalitis represents a group of immune-mediated neurological disorders. At present, the description of the chronic cognitive sequela is scarce. The objective of this study was to characterize the cognitive after effects of different types of autoimmune encephalitis in a cohort from a single center in Argentina.

**Methods:** Prospective, observational, cross-sectional study of patients under follow-up at a hospital in Buenos Aires city, with a diagnosis of probable and definitive immune-mediated encephalitis. Epidemiological, clini-

cal, paraclinical and treatment related variables were evaluated. Cognitive sequela was determined through a neurocognitive evaluation performed at least a year after the clinical presentation.

**Results:** Fifteen patients were included. All had diminished results in at least one test. Memory was the most affected domain. Patients who were under immunosuppressive treatment at the time of evaluation presented lower results in serial learning (mean -2.94; standard deviation 1.54) versus those who weren't under treatment (mean -1.18; standard deviation 1.40;  $p = 0.05$ ). The same pattern was observed on the recognition test of treatment group (mean -10.34; standard deviation 8.02) versus treatment-free group (mean -1.39; standard deviation 2.21;  $p = 0.003$ ). Patients with status epilepticus had poorer results in the recognition test (mean -7.2; standard deviation 7.91) compared to those without it (mean -1.47; standard deviation 2.34;  $p = 0.05$ ).

**Conclusion:** Our results show that, despite the monophasic course of this disease, all patients had persistent cognitive damage beyond the year of onset. Larger prospective studies are required to confirm our findings.

**Key words:** autoimmune encephalitis, N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor, limbic encephalitis, cognitive sequela, cognitive impairment

### PUNTOS CLAVE

- Las encefalitis inmunomediadas son un grupo de enfermedades con manifestaciones clínicas diversas, luego de las cuales pueden persistir las secuelas cognitivas a largo plazo. En la actualidad, hay evidencia de que estas secuelas pueden ocurrir en diversos tipos de encefalitis autoinmune, pero esta es escasa. El presente trabajo, cuya finalidad fue esclarecer y aportar a la definición de este tipo de secuelas, demuestra que las mismas suelen persistir en el tiempo y en algunos aspectos de la memoria serían más graves en aquellos pacientes que presentaron estatus epiléptico y estaban bajo tratamiento inmunosupresor.

El término “encefalitis” hace referencia a un desorden neurológico secundario a la inflamación del encéfalo, pudiendo ser causado por diversas etiologías<sup>1</sup>.

En los últimos años, el conocimiento y descripción de la encefalitis mediada por anticuerpos fue en aumento, pudiendo definirse criterios diagnósticos para las mismas.

Las encefalitis inmunomediadas (EIM) son un grupo de afecciones que se caracterizan por su origen autoinmune contra el sistema nervioso central debido a la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra la superficie celular o contra antígenos intracitoplasmáticos. La incidencia en nuestro medio es incierta. En países desarrollados se estiman 5 a 10 casos cada 100 000 habitantes<sup>1</sup>, afectando a pacientes de todas las edades.

La presentación clínica consiste en manifestaciones psiquiátricas, alteraciones cognitivas y crisis comiciales, como las más frecuentes. En base a la gravedad de la clínica y al anticuerpo que media el proceso inflamatorio, se toman decisiones terapéuticas de inicio y de mantenimiento según las diversas evoluciones que presenten los pacientes. Por tal motivo, es fundamental contar con marcadores clínicos y escalas que permitan valorar la respuesta al tratamiento y la evolución de estas enfermedades, así como definir herramientas que permitan predecir una posible recurrencia.

La evaluación cognitiva a través de una batería completa puede ser un instrumento de ayuda desde el inicio de la enfermedad, durante el tratamiento y en el seguimiento clínico.

A medida que el conocimiento avanza, se van identificando una numerosa variedad de autoanticuerpos, cada uno causante de síndromes clínicos característicos. Cada uno de ellos posee propiedades y distribución específica en el sistema nervioso central, pero todos comparten la característica de presentar secuelas cognitivas. La naturaleza de dichas secuelas se relaciona con el mecanismo de acción y el blanco específico sobre el cual actúan<sup>2</sup>.

En relación a lo mencionado previamente es que consideramos relevante caracterizar las secuelas cognitivas a largo plazo y precisar los diferentes dominios afectados, dependiendo del tipo de encefalitis que posee cada paciente.

Hasta noviembre 2022, numerosos estudios han reportado que las encefalitis provocadas por el receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), anticuerpos contra anticuerpos dirigidos a la proteína 1 inactivada del glioma rica en leucina (LGI1), y a proteína asociada a contactina 2

(CASPR2) presentan baja tasa de discapacidad física a largo plazo, obteniéndose en el 80% de los pacientes una escala de Rankin modificado (mRs) de dos puntos a los dos años<sup>3</sup>. Sin embargo, la bibliografía referente a las secuelas cognitivas en esta población, es escasa.

Si bien en la etapa aguda, en ocasiones, se dificulta la evaluación cognitiva debido a la superposición con síntomas psicóticos o alteraciones conductuales, está descrito en dichas encefalitis la afectación multidominio, comprometiendo principalmente la atención, memoria y funciones ejecutivas<sup>2</sup>.

Se cree que las secuelas cognitivas crónicas representan una de las mayores causas de morbilidad en estas entidades y pueden persistir por años. Sin embargo, existe poca evidencia acerca de los déficits ocasionados por las encefalitis inmunomediadas.

Nuestro objetivo fue describir la presencia y características de la secuela cognitiva de los diferentes tipos de encefalitis inmunomediadas más frecuentes en nuestro medio, en una cohorte de pacientes de un centro único de Argentina.

## Materiales y métodos

Se diseñó un estudio prospectivo, observacional, de cohorte transversal, aprobado por el comité de bioética. Incluimos pacientes que fueron evaluados en la Sección de Neuroinmunología de un hospital público de la Ciudad de Buenos Aires. Se utilizaron como criterios diagnósticos a aquellos pacientes con encefalitis probable y definitiva según los criterios de Dalmau y col.<sup>4</sup> evaluados en nuestro centro durante el periodo 2019 a 2022.

Se estableció como criterio de inclusión a aquellos con al menos un año de evolución desde el inicio de los síntomas.

Se evaluó el sexo y edad de inicio de enfermedad como variables demográficas. Describimos las comorbilidades autoinmunes, presentación clínica inicial, tipo de síntomas psiquiátricos, presencia/ausencia de crisis comiciales y/o estatus epiléptico, síntomas disautonómicos, cognitivos y tratamiento. Se definió como retraso en el inicio de tratamiento el transcurso de 60 días o más desde el comienzo de los síntomas.

Consideramos estudios complementarios como resonancia magnética (RM) de encéfalo, líquido cefalorraquídeo (LCR), panel de anticuerpos de superficie realizados en muestras pareadas en LCR y suero por método basado en células transfectadas (CBA), se utilizó kit comercial Euroimmun®.

Durante el período diagnóstico se realizó en toda la cohorte como tamizaje global la prueba de Mini-Mental State Examination (MMSE), considerándose resultados patológicos aquellos con un valor menor a 24. Ningún paciente contaba con evaluación cognitiva previa al inicio de síntomas dado que se trata de una población previamente sana sin comorbilidades.

La evaluación cognitiva de seguimiento ulterior se realizó al menos un año luego del diagnóstico del cuadro clínico.

Para la evaluación neurocognitiva, se realizó una batería de pruebas que fue determinada por el médico especialista en el área en base a lo descrito en la literatura<sup>5</sup>. Todos los pacientes poseen como prueba de tamizaje global del MMSE. Las funciones ejecutivas y atencionales se evaluaron a través de los test de dígitos símbolos y span de dígitos (directo e inverso) del WAIS IV. Para la memoria se utilizó el test de memoria episódica verbal de la batería eficiencia mnésica de Signoret incluyendo el aprendizaje serial, recuerdo diferido y reconocimiento. Para el lenguaje, se realizó el Test de la "p" para la fluencia verbal fonológica y test de los animales para la fluencia verbal semántica.

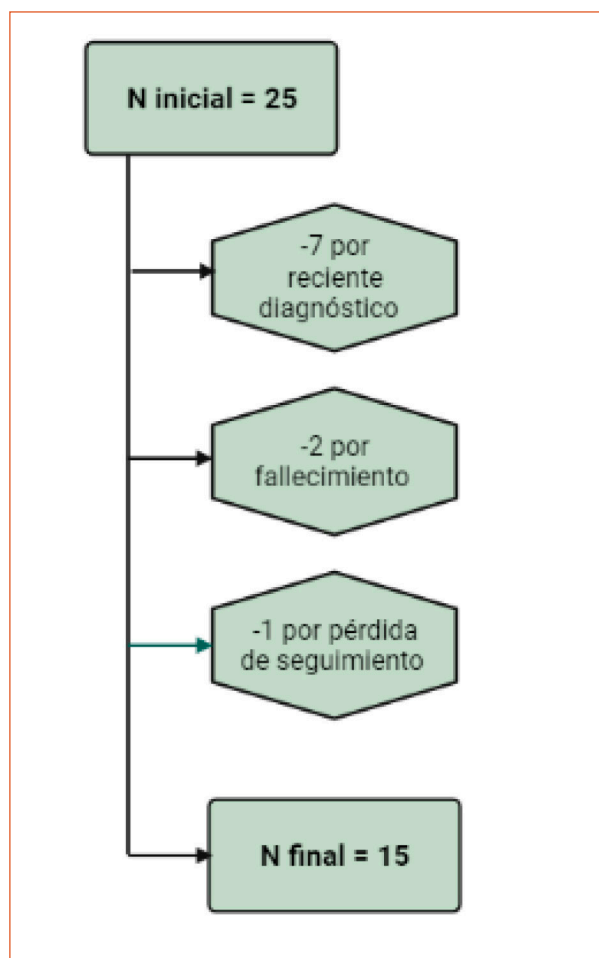
Para el análisis de los datos recolectados, se definió como MMSE alterado a un puntaje menor a 24 puntos. En relación al resto de las evaluaciones, se definió como resultado conservado a un Z score mayor a -1, disminuido si fue menor o igual a -1 y mayor o igual a -2, y deficitario si fue menor a -2.

## Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el software de GraphPad Prism versión 8.0.0 para Windows, GraphPad Software, San Diego, California USA. La correlación entre las características de la patología y las dos pruebas de MMSE realizadas se analizaron utilizando el coeficiente de correlación de Pearson. Los factores correlacionados fueron analizados subsecuentemente utilizando análisis de regresión de Mann-Whitney U-test. Se definió como resultado estadísticamente significativo a  $p < 0.05$ .

## Resultados

En relación a la demografía de la población total, 25 pacientes fueron diagnosticados con EIM durante el período de realización del estudio. Siete no cumplieron los criterios de inclusión, 2 fallecieron y uno perdió seguimiento, por lo que se obtuvieron evaluaciones neurocognitivas de 15 pacientes (Fig. 1). Cinco de ellos fueron anticuerpos contra receptores NMDAr positivos, tres anticuerpos dirigidos contra la proteína 1 inactivada del glioma rica en leucina (LGI1), dos

**Figura 1** | Selección de pacientes durante la inclusión

fueron mediadas por anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (ATPO), dos seronegativos, uno por anticuerpo antiglutamato decarboxilasa (GAD 65), uno por anticuerpos anti glicoproteína de la mielina del oligodendrocito (MOG), y en uno el panel no fue realizado. Este último paciente junto a aquellos con anticuerpos negativos, cumplían criterios para “encefalitis inmunomediada probables pero seronegativas” según Dalmau y col.<sup>4</sup>

Ocho pacientes fueron mujeres. La edad media de presentación fue de 42.56 años (rango 12-65). Las características demográficas, clínicas y paraclínicas se resumen en las Tablas 1 y 2. La Figura 2 muestra una imagen típica de resonancia magnética de encéfalo de una paciente con encefalitis límbica por LGI1 +. Todos recibieron tra-

tamiento inmunosupresor. Todos presentaron panel viral para HSV, VVZ, CMV y VEB negativo en LCR. En ningún paciente se halló una neoplasia subyacente hasta el momento del estudio.

En todos se obtuvieron pruebas de tamizaje global durante el período diagnóstico y luego del año de evolución. En toda la cohorte el resultado del primer MMSE fue menor al del segundo MMSE ( $p = 0.0004$ ) (Fig. 3). Ocho pacientes presentaron alteración en la primera evaluación, y solo uno persiste con dicha prueba alterada.

Las evaluaciones cognitivas fueron realizadas posteriormente al diagnóstico clínico con una media de 60 meses, con un rango de realización de 12 a 108 meses.

En base al tipo de autoanticuerpo se analizaron los resultados (Tabla 3). Todos los pacientes presentaron al menos un dominio con resultados disminuidos. Solo 4 obtuvieron evaluaciones sin resultado deficitario, mostrando únicamente resultados disminuidos en al menos algún test. Dos pacientes tuvieron alteración de todos los dominios: una encefalitis por anticuerpos anti GAD65 y una encefalitis asociada a anti-MOG. Once pacientes presentaron alteración en las funciones ejecutivas. Todas las encefalitis por NMDAR mostraron compromiso en esta área.

La memoria fue el dominio más afectado, dado que el 80% de la cohorte mostró un compromiso en al menos un resultado de la prueba de Signoret, siendo el recuerdo diferido el más alterado.

En relación a la fluencia verbal, 9 pacientes presentaron alteración en al menos una evaluación y 7 tanto en la fluencia semántica como en la fonológica. Los pacientes con encefalitis límbicas fueron los que mayor compromiso obtuvieron en esta área.

La atención fue el área menos comprometida ya que 7 obtuvieron resultados dentro de parámetros normales. Solo el paciente MOG + exhibió un valor deficitario y fue el único que presentó alteraciones en todos los test realizados.

En cuanto a formas de presentación clínica y estudios complementarios analizamos la relación de las evaluaciones cognitivas con diferentes variables. Seis de los pacientes cursaron un estatus epiléptico (SE) en el período diagnóstico. Se observó mayor compromiso cognitivo de este grupo en comparación con los pacientes que no

**Tabla 1** | Características de los pacientes

Datos demográficos	
Tipo de anticuerpo, total de pacientes (n)	15
Edad de inicio de síntomas (media [rango]) (años)	42.5 [12, 79]
Mujeres (n)	8
Comorbilidades autoinmunes (n)	
Anticuerpos	
Anti-NMDAr (n)	5
Anti-LGi1 (n)	3
ATPO (n)	2
Seronegativos (n)	2
Anti-GAD65 (n)	1
Anti-MOG (n)	1
No realizado (n)	1
Clínica	
Crisis comiciales (n)	14
Estatus epiléptico (n)	6
cognitivos (n)	12
Síntomas psiquiátricos (n)	14
Disautonomías (n)	
Estudios complementarios	
LCR patológico (>5 células, >25 proteínas) (n)	5
IRM patológica (n)	9
EEG patológico (actividad epiléptica/enlentecido) (n)	14
Tratamiento	
Corticoides endovenosos (n)	5
Corticoides endovenosos + Inmunoglobulina endovenosa (n)	7
Inmunoglobulina endovenosa + Rituximab (n)	2
Inmunoglobulina endovenosa + Rituximab + plasmaféresis (n)	1

NMDAr: receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA)

tuvieron status epiléptico durante la enfermedad, demostrado en la prueba de reconocimiento de Signoret (-7.24 vs. -1.47) ( $p = 0.05$ ) (Fig. 4).

La presencia de LCR alterado, RM patológica o el uso de tratamientos de primera y segunda línea (rituximab) al momento del diagnóstico no presentó correlación significativa con las secuelas cognitivas. Tampoco lo fue el tiempo transcurrido entre inicio de síntomas e instauración de tratamiento.

Los cuatro pacientes que se encontraban bajo tratamiento inmunosupresor al momento de la evaluación resultaron en un mayor compromiso en la prueba de aprendizaje seriado ( $p = 0.05$ ) y reconocimiento ( $p = 0.003$ ).

## Discusión

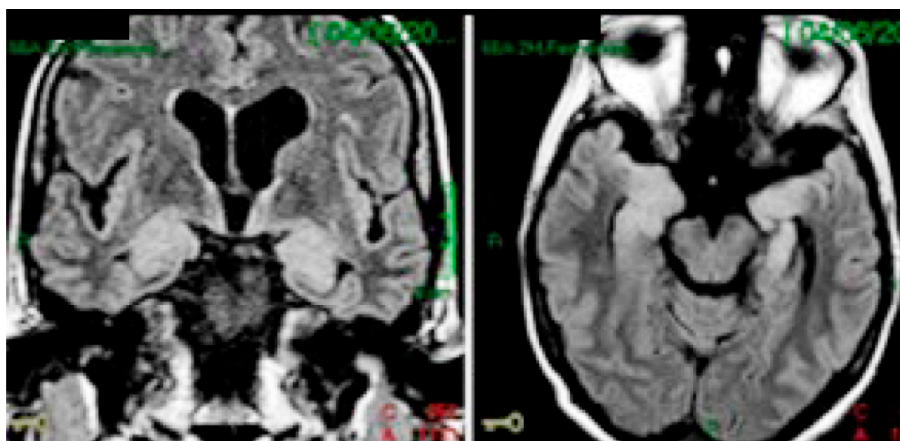
A pesar del curso monofásico y la remisión clínica descrita de los pacientes con encefalitis inmunomediadas<sup>5</sup>, en los hallazgos de nuestra cohorte observamos que todos los pacientes presentan déficits cognitivos persistentes en al menos un dominio luego de un año del inicio de síntomas. A pesar de que no se cuentan con estudios cognitivos previo al inicio de síntomas, es plausible atribuir dichos resultados al curso de la enfermedad dado que se investigó sobre una población sin comorbilidades cognitivas previas.

En comparación a los resultados de Hebert y col.<sup>6</sup>, se evidenció mayor detección de fallas cog-

**Tabla 2** | Características de los pacientes anti-NMDAR

Datos demográficos	
Tipo de anticuerpo, Total de pacientes (n)	5
Edad de inicio de síntomas (media [rango]) (años)	17 [12, 25]
Mujeres (n)	4
Comorbilidades autoinmunes (n)	2
Clínica	
Crisis comiciales (n)	5
Estatus epiléptico (n)	2
Trastornos cognitivos (n)	5
Síntomas psiquiátricos (n)	5
Disautonomías (n)	1
Estudios complementarios	
LCR patológico (> 5 células, > 25 proteínas) (n)	1
IRM patológica (n)	2
EEG patológico (actividad epiléptica/enlentecido) (n)	5
Tratamiento	
Corticoides endovenosos (n)	2
Corticoides endovenosos + Inmunoglobulina endovenosa (n)	1
Inmunoglobulina endovenosa + Rituximab (n)	1
Inmunoglobulina endovenosa + Rituximab + Plasmaféresis (n)	1

NMDAR: receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA)

**Figura 2** | Resonancia magnética de cerebro de paciente femenina de 54 años con encefalitis límbica por LGI1 +.

nitivas, probablemente en relación a la mayor extensión de test implementados en nuestro estudio. Sin embargo, comparando la detección de dichos déficits mediante pruebas de tamizaje global, observamos una menor incidencia final (53% vs. 6.6%). Seguramente se deba a que la mayoría de los pacientes persisten con deterioro cognitivo de grado leve, resultando el MocA (*Montreal Cognitive As-*

*essment*) como test de tamizaje superior en sensibilidad al MMSE.

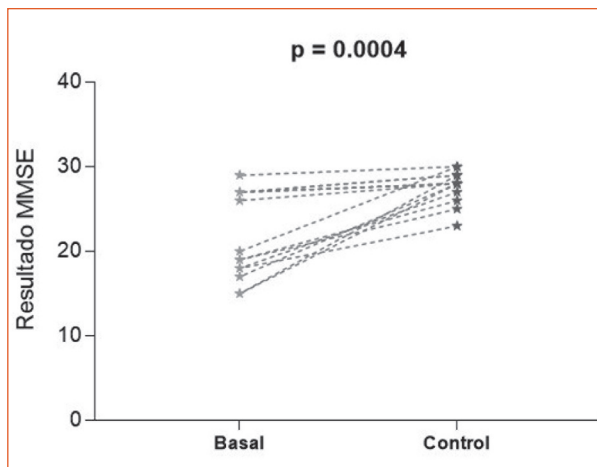
Si bien las fallas fueron en múltiples dominios, el más afectado fue la memoria. Una probable hipótesis en relación a este resultado es el compromiso de estructuras tèmpero-mesiales en las encefalitis límbicas y al *target* del receptor de NMDA predominante en regiones hipocampales, estructuras fundamentales en los

mecanismos de generación de memoria a largo plazo<sup>7</sup>. La plasticidad sináptica mediada por los receptores de NMDA en el hipocampo es uno de los principales mecanismos moleculares para el aprendizaje y la memoria. De acuerdo a esta línea de pensamiento, la hipofunción de dichos receptores del hipocampo inducido por daño ex-

perimental, causa graves déficits de memoria<sup>8,9</sup>. Los resultados de experimentos *in vivo* demuestran que la infusión de anticuerpos anti NMDA de pacientes con encefalitis en hipocampo de rata disminuyen considerablemente la densidad de dicho receptor<sup>5</sup>, de la misma manera que se observa esta reducción en el hipocampo de autopsias de pacientes con esta encefalitis<sup>10</sup>. Cada vez hay mayor evidencia de que el hipocampo es esencial para la generación de memoria a corto plazo. De esta manera, al implementar la batería que evalúa dichas áreas se encontró que todos los pacientes con encefalitis contra los receptores de NMDA fallaron en el test dígitos símbolos y más de la mitad en el test *span* de dígitos. Este patrón que encontramos ha sido previamente reportado en pacientes con daño en el hipocampo<sup>11</sup>. Sin embargo, dada la afectación diseminada en todo el encéfalo en esta patología, es factible que otras regiones, como la corteza frontal, podrían contribuir también a dichos déficits.

El curso de la enfermedad de los dos pacientes con secuelas más graves difirió notablemente en su forma clínica de presentación: la paciente con la encefalitis mediada por anticuerpos

**Figura 3** | Comparación de *Mini-Mental State Examination* basal y control



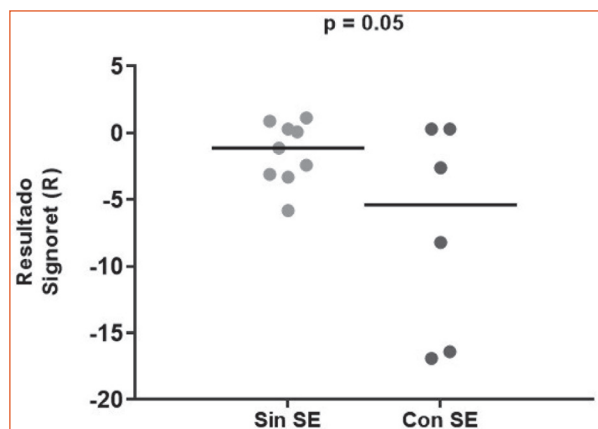
**Tabla 3** | Pruebas cognitivas en relación con el tipo de autoanticuerpo

Nro paciente/ (edad)/ AutoAc	SIG		SIG (R)	FF	FS	DÍG
	DS	(AS)				
N1 (30) Anti-NMDA	Red	Green	Green	Green	Green	Green
N2 (23) Anti-NMDA	Green	Green	Green	Green	Green	Green
N3 (21) Anti-NMDA	Green	Green	Green	Green	Green	Green
N4 (26) Anti-NMDA	Green	Green	Green	Green	Green	Green
N5 (18) Anti -NDMA	Red	Red	Red	Red	Red	Red
N6 (54) LGi1	Green	Green	Green	Green	Green	Green
N7 (69) LGi1	Green	Green	Green	Green	Green	Green
N8 (59) LGi1	Green	Green	Green	Green	Green	Green
N9 (50) Anti GAD 65	Green	Green	Green	Green	Green	Green
N10 (63) ATPO	Green	Green	Green	Green	Green	Green
N11 (51) ATPO	Green	Green	Green	Green	Green	Green
N12 (26) MOG	Red	Red	Red	Red	Red	Red
N13 (68) Negativo	Green	Green	Green	Green	Green	Green
N14 (35) Negativo	Green	Green	Green	Green	Green	Green
N15 (19) No se realizó	Green	Green	Green	Green	Green	Green

DS: dígito símbolo; SIG: Signoret, AS: aprendizaje seriado; RD: recuerdo diferido; R: reconocimiento; FF: fluencia fonológica; FS: fluencia semántica; DÍG: span de dígitos

Z score > -1  
 Z score ≥ -2 y ≤ -1  
 Z score < -2

**Figura 4** | Prueba de reconocimiento (Signoret) en pacientes sin estatus epiléptico vs. con estatus epiléptico (SE)



anti-GAD refería haber presentado fallas mnésicas de dos años de evolución, que empeoraron de forma súbita agregando alucinaciones visuales y auditivas complejas asociado a crisis comiciales, momento en el cual se le realiza el diagnóstico. El paciente que presentó encefalitis asociada a anticuerpos anti-MOG, desarrolló trastornos cognitivo-conductuales de forma aguda, obteniendo una respuesta buena y rápida a la corticoterapia. Ambos pacientes desarrollaron estatus epiléptico, líquido cefalorraquídeo con hiperproteinorraquia y RM con lesiones en lóbulos temporales hiperintensas en T2/FLAIR. Ambos persistieron con tratamiento inmunosupresor luego del evento agudo.

Por otra parte, cuando los pacientes fueron agrupados de acuerdo al tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas e instauración de tratamiento, no se encontraron resultados estadísticamente significativos a diferencia de la literatura previamente reportada, en donde se describe una asociación o riesgo aumentado con el inicio tardío de la terapia<sup>12, 13</sup>. Podría explicarse dado que se trabajó con un tamaño muestral reducido lo que dificulta su comparación con series únicas y de mayor cantidad de pacientes.

En un análisis del subgrupo de encefalitis inmunomediadas por NMDAr, se observó que todos los pacientes obtienen algún rendimiento disminuido o deficitario. Esto va en concordancia con lo descrito en la literatura de la alta prevalencia de secuelas cognitivas en esta patología. Un metaanálisis de 109 pacientes con

diagnóstico de encefalitis por NMDA describió la presencia de secuelas crónicas en hasta tres cuartos de los pacientes, siendo el diagnóstico temprano y un inicio de tratamiento adecuado precoz los factores predictivos más relevantes. La velocidad de procesamiento, memoria episódica y funciones ejecutivas son los dominios que persistieron afectados<sup>14</sup>.

La presencia de estatus epiléptico al inicio de la enfermedad fue identificada como un potencial factor de mal pronóstico o secuela cognitiva, con una tendencia significativa a presentar menor rendimiento en la prueba de reconocimiento de Signoret. Está descrito que la patogenia del estatus epiléptico puede conducir a la muerte neuronal, con la consecuente alteración de redes neuronales; dependiendo del tipo y duración de las convulsiones, por lo que aquellos que sobreviven al estatus epiléptico tienen déficits cognitivos y neurológicos asociados secuales<sup>15</sup>.

Los cuatro pacientes que continuaban bajo tratamiento inmunosupresor al momento de la evaluación cognitiva presentaron mayor compromiso en la memoria demostrado en las pruebas de aprendizaje seriado y reconocimiento. Una posible explicación es que son pacientes que persistían con tratamiento inmunosupresor por haber presentado recaídas, es decir, un curso más agresivo de su enfermedad o escasa recuperación desde el inicio de la enfermedad.

Cabe mencionar que 11 pacientes recibieron la inmunosupresión luego de 60 días de iniciada la clínica, dado que en un primer momento fueron interpretados como pacientes con enfermedades psiquiátricas primarias o trastornos cognitivos degenerativos y luego referidos a nuestro centro a medida que la enfermedad evolucionó o como segunda opinión. En la literatura se describe la importancia de una rápida resección del tumor subyacente si es encontrado, y un tratamiento temprano y agresivo inmunosupresor para evitar daños neurológicos irreversibles y una menor tasa de secuela cognitiva, tanto en encefalitis por NMDAr<sup>3, 12-15</sup> y otras EIM<sup>6</sup>.

Contribuye al retraso diagnóstico y terapéutico el hecho de que estas entidades están recientemente descritas. Por lo tanto, la frecuencia y gravedad de las secuelas cognitivas residuales podrían disminuir en futuros estudios a medida que esta enfermedad sea cada vez más reconocida. Asimismo,



mo, se destaca la importancia de que el inicio de tratamiento es un factor modificable que contribuye a una mejor evolución de los pacientes.

Las limitaciones de este estudio incluyen un reducido tamaño muestral, que se encuentra en relación a la baja incidencia de estas afecciones. Además, se trabajó sobre una población heterogénea en relación a la edad de presentación de los síntomas, por lo que en pacientes de mayor edad dicha variable puede ser una comorbilidad confundidora al analizar los resultados de evaluaciones cognitivas.

Otro factor que puede influir en el análisis es la variabilidad de tiempo que transcurrió para la realización de las evaluaciones a largo plazo.

Se menciona la limitada evaluación cognitiva al momento del diagnóstico de los pacientes contando únicamente con una prueba de tamizaje global con baja sensibilidad para la pesqui-

sa de deterioro cognitivo leve, probablemente en relación al gran compromiso conductual que presenta la mayoría de los pacientes en la fase aguda sumado a la necesidad en ciertas oportunidades de estabilizar situaciones críticas como ser episodios convulsivos o disautonomías.

Sin embargo, este estudio tiene lugar entre los primeros trabajos en nuestro país que describe una cohorte de esta dimensión con evaluaciones cognitivas realizadas a largo plazo evaluando los distintos dominios.

En conclusión, nuestros resultados demuestran que, a pesar del curso monofásico de la patología, todos los pacientes presentan daño cognitivo persistente luego de al menos un año del inicio de síntomas. Estudios prospectivos de mayor envergadura serían necesarios para confirmar nuestros hallazgos.

---

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Dalmau J, Graus F. Antibody-mediated encephalitis. *N Engl J Med* 2018; 378: 840-51.
2. Gibson LL, McKeever A, Coutinho E, Finke C, Pollak TA. Cognitive impact of neuronal antibodies: encephalitis and beyond. *Transl Psychiatry* 2020; 10: 304
3. 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.
4. Graus F, Titulaer M, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016; 15: 391-404.
5. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 63-74.
6. Hébert J, Day GS, Steriade C, Wennberg RA, Tang-Wai DF. Long-term cognitive outcomes in patients with autoimmune encephalitis. *Can J Neurol Sci* 2018; 45: 540-4.
7. Morris RG, Anderson E, Lynch GS, Baudry M. Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature* 1986; 319: 774-6.
8. Tsien JZ, Huerta PT, Tonegawa S. The essential role of hippocampal CA1 NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in spatial memory. *Cell* 1996; 87: 1327-38.
9. Nakazawa K, Quirk MC, Chitwood RA, et al. Requirement for hippocampal CA3 NMDA receptors in associative memory recall. *Science* 2002; 297: 211-8.
10. Prüss H, Dalmau J, Harms L, et al. Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin. *Neurology* 2010; 75: 1735-9
11. Finke C, Braun M, Ostendorf F, et al. The human hippocampal formation mediates short-term memory of colour-location associations. *Neuropsychologia* 2008; 46: 614-23.
12. Finke C, Kopp U, Prüss H, Dalmau J, Wandinger K, Ploner C. Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 195-8.
13. 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: 1091-8.
14. McKeon GL, Robinson GA, Ryan AE, et al. Cognitive outcomes following anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a systematic review. *J Clin Exp Neuropsychol* 2018; 40: 234-52.
15. Walker MC. Pathophysiology of status epilepticus. *Neurosci Lett* 2018; 667: 84-91.