

Reporte de dos casos de encefalitis autoinmune anti-LGI1 en México

Report of two cases of anti-LGI1 autoimmune encephalitis in Mexico

Luis Carlos Reyes-Sosa^{1a}, Daniela Alexia León-Castillo^{1b}, Juan Carlos Jiménez-Islas^{1c},
Christian Alejandro Aguilar-Vázquez^{1d}

Resumen

Introducción: la encefalitis anti-LGI1 se caracteriza por un patrón de inflamación que afecta de forma predominante al sistema límbico. Forma parte de las encefalitis autoinmunes que atacan a antígenos de superficie neuronal. Se caracteriza por la tríada de demencia subaguda, crisis distónicas faciobraquiales e hiponatremia, presentando una respuesta excelente a la inmunoterapia. El objetivo de este trabajo es describir por casos clínicos la evolución clínica y resultado funcional a 6 meses de dos pacientes con encefalitis anti-LGI1.

Casos clínicos: caso 1: hombre de 62 años con cuadro de 8 semanas, manifestado por cambios en el estado de ánimo, desorientación y crisis focales motoras. Caso 2: mujer de 72 años con una evolución de 5 meses de demencia rápidamente progresiva, hiponatremia e hiperintensidades bitemporales en RMN. En ambos, ante la sospecha clínica, se otorgó inmunoterapia dual aguda con esteroide e inmunoglobulina con mejoría sustancial, posteriormente se corroboró la existencia de anticuerpos anti-LGI1 en líquido cefalorraquídeo. Pese a que ambos pacientes recibieron una dosis de rituximab durante su hospitalización, solo el primer caso continuó dosis semestrales de rituximab. El segundo no fue considerado inicialmente para continuar con tratamiento inmunomodulador a largo plazo y presentó una recaída.

Conclusiones: estos casos, presentan al lector las características clásicas de esta enfermedad. Esto puede facilitar su reconocimiento y la instauración oportuna del tratamiento, mejorando el pronóstico funcional de los pacientes.

Abstract

Background: Anti-LGI1 encephalitis is characterized by a pattern of inflammation that predominantly affects the limbic system. It is part of the autoimmune encephalitis that attack neuronal surface antigens. It is characterized by the triad of subacute dementia, faciobrachial dystonic crises, and hyponatremia, presenting an excellent response to immunotherapy. The aim of this article is to describe the clinical evolution and functional outcome at 6 months of two patients with anti-LGI1 encephalitis using clinical cases.

Clinical classes: Case 1: 62-year-old man with 8-week symptoms manifested by changes in mood, disorientation, and focal motor seizures. Case 2: A 72-year-old woman with a 5-month evolution of rapidly progressive dementia, hyponatremia and bitemporal hyperintensities on MRI. In both, due to clinical suspicion, acute dual immunotherapy with steroid and immunoglobulin was given with substantial improvement. Subsequently, the existence of anti-LGI1 antibodies in cerebrospinal fluid was confirmed. Although both patients received a dose of rituximab during their hospitalization, only the patient in the first case continued biannual doses of rituximab. The second patient was not initially considered to continue long-term immunomodulatory treatment and experienced a relapse.

Conclusions: These clinical vignettes present the reader with the classic characteristics of this disease. This can facilitate its recognition and timely initiation of treatment, improving the functional prognosis of patients.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Servicio de Neurología. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0002-7646-507X^a, 0000-0002-0600-6302^b, 0000-0002-6566-7709^c, 0000-0001-6400-2564^d

Palabras clave

Enfermedades Autoinmunes del Sistema Nervioso
Encefalitis Límbica
Disfunción Cognitiva
Hiponatremia
Inmunoterapia

Keywords

Autoimmune Diseases of the Nervous System
Limbic Encephalitis
Cognitive Dysfunction
Hyponatremia
Immunotherapy

Fecha de recibido: 13/12/2022

Fecha de aceptado: 11/05/2023

Comunicación con:

Luis Carlos Reyes Sosa

✉ luis.carlos.reyes.sosa@gmail.com

☎ 34 1118 4116

Cómo citar este artículo: Reyes-Sosa LC, León-Castillo DA, Jiménez-Islas JC *et al.* Reporte de dos casos de encefalitis autoinmune anti-LGI1 en México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2023;61(6):868-74. doi: 10.5281/zenodo.10064492

Introducción

El término *encefalitis* hace referencia a un proceso inflamatorio a nivel del tejido cerebral, lo que provoca un síndrome clínico manifestado normalmente por compromiso de las funciones mentales asociado a otros hallazgos neurológicos variables.^{1,2} Esta inflamación puede ser desencadenada por antígenos infecciosos, químicos o bien por componentes del propio organismo, como en los denominados procesos *autoinmunes*. En este último grupo se producen autoanticuerpos que pueden clasificarse de acuerdo con la localización de los antígenos a los cuales van dirigidos, ya sea de superficie o intraneuronales.³ Dentro del grupo de los anticuerpos contra antígenos de superficie hay algunos dirigidos contra las proteínas asociadas al complejo del canal de potasio dependientes de voltaje (VGKC).⁴ En este artículo se tratarán los síndromes asociados al anticuerpo contra proteína 1 inactivada de glioma rica en leucina (LGI1). Esta proteína es parte del complejo VGKC junto con la proteína Caspr2 (*contactin-associated protein-like 2*), que suele asociarse clásicamente al desarrollo de síndromes de hiperexcitabilidad de nervio periférico como el síndrome de Morvan.⁵

Los pacientes con encefalitis autoinmune asociada a anticuerpos dirigidos contra LGI1 suelen presentarse con un cuadro clínico característico de curso subagudo (menor a tres meses), en el que destaca un importante deterioro cognitivo (principalmente en la memoria de trabajo), trastornos del sueño y crisis focales, de las cuales son clásicas las crisis distónicas faciobraquiales.^{6,7,8,9} Aunque puede no presentar lesiones en el estudio de neuroimagen, cuando estas se encuentran suelen involucrar a estructuras del sistema límbico. En resonancia magnética esta afección se muestra con lesiones hiperintensas a nivel temporal medial y anomalías en núcleos de la base.^{10,11} El diagnóstico se realiza con base en la clínica y se confirma con la determinación de anticuerpos anti-LGI1 en suero y/o líquido cefalorraquídeo (LCR).^{12,13} Realizar el estudio representa un desafío logístico, ya que en la mayoría de los casos el procesamiento y análisis de las muestras se lleva a cabo en el extranjero, lo que supone costos sumamente elevados, además de representar una demora de varias semanas en la entrega de resultados. Debido a esto, una vez que el clínico ha identificado un cuadro clínicamente compatible con una encefalitis anti-LGI1, puede iniciarse tratamiento inmunomodulador (TIM) tras descartar otras causas probables, lo que usualmente se asocia a una buena respuesta terapéutica.^{14,15}

A pesar de ser una enfermedad con cuadro clínico característico, es una entidad subdiagnosticada (aun por neurólogos), lo que resulta en retraso del inicio del tratamiento, lo que incrementa el riesgo de secuelas, entre las que se encuentra la epilepsia autoinmune. Hasta nuestro

conocimiento, en México, a diferencia de lo reportado en la literatura a nivel internacional (anexo 1), no se cuenta con reportes de caso de pacientes con encefalitis anti-LGI1 que describan los datos clínicos típicos de la enfermedad. La difusión de estos casos es importante, pues ayudará a la identificación temprana de otros casos, así como a la instauración del tratamiento apropiado de forma oportuna.

A continuación, describimos la evolución clínica de dos pacientes que fueron referidos a nuestro centro por cuadros de demencia rápidamente progresiva asociados a movimientos distónicos en miembros torácicos. Ambos presentaron hiponatremia, así como lesiones en la región temporal medial bilateral en el estudio de resonancia magnética, con posterior confirmación (serológica y en LCR) de presencia de anticuerpos anti-LGI1. En ambos, de manera empírica ante etiología altamente sugestiva de autoinmunidad, se inició tratamiento con TIM agudo (metilprednisolona e inmunoglobulina intravenosa), seguido de una dosis inicial de rituximab. En cuanto a la terapia de mantenimiento se usaron dos estrategias distintas: la primera, repitiendo de forma semestral el ciclo de rituximab, mientras que se optó por una dosis única durante el cuadro agudo en el otro caso. Ambos tuvieron buen pronóstico funcional en el seguimiento a los tres y seis meses en la escala de Rankin modificado, sin embargo, se documentó recaída en el paciente con la dosis única de rituximab, presentando crisis focales en racimos.

Caso 1

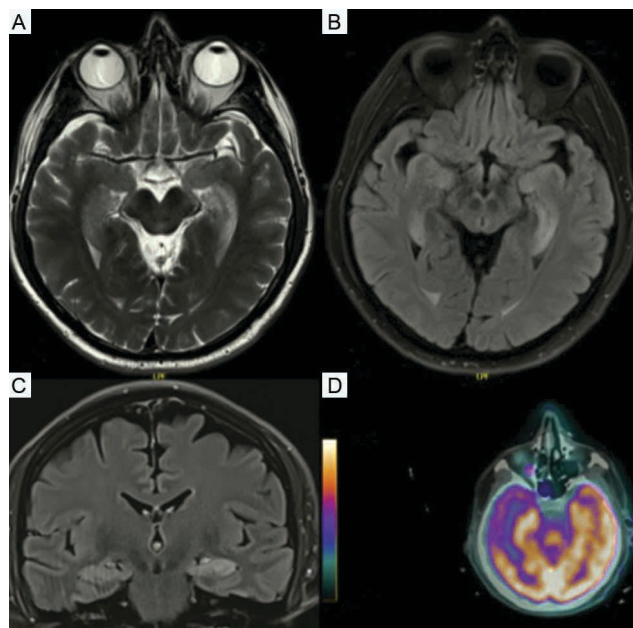
Paciente hombre de 62 años, con antecedentes de hipertensión arterial sistémica y trastorno depresivo, en tratamiento con olanzapina y desvenlafaxina. Inició su padecimiento dos meses previos a su ingreso hospitalario, con presencia de movimientos anormales en miembro torácico derecho, en sacudida, asincrónicos, no estereotipados, acompañados de contracciones de corta duración en la hemicara derecha. Continuó presentando dichos episodios con frecuencia de dos a tres veces por día. Posteriormente, se agregaron al cuadro periodos fluctuantes de alteración de la memoria episódica y de desorientación en tiempo y espacio. El familiar refirió dificultad para conciliar el sueño y cambios en el estado de ánimo, alternando entre cuadros de labilidad emocional con llanto fácil y un estado de anhedonia.

A la exploración neurológica se evidenció una clara alteración en sus funciones mentales, con desorientación en tiempo, falla a la memoria de trabajo y procedimental. Se inició el abordaje diagnóstico con estudios de laboratorio generales y se realizó una punción lumbar para realizar un análisis de LCR, el cual no presentó características inflamatorias. Asimismo, se realizó un electroencefalograma, el cual fue reportado como normal. En búsqueda de causas

paraneoplásicas se realizó una tomografía axial computarizada (TAC) toraco-abdomino-pélvica, así como determinación de marcadores tumorales. Ninguno de los estudios reportó anomalías. La imagen por resonancia magnética demostró lesiones hiperintensas en T2 y FLAIR, isointensas en T1, de bordes irregulares y mal definidos, en la región mesial temporal bilateral. Se realizó una tomografía de emisión de fotón único (SPECT, por sus siglas en inglés) que mostró hipometabolismo en regiones temporales en la porción mesial (figura 1). Durante su estancia se administraron 5 bolos de 1 gramo de metilprednisolona por vía intravenosa cada 24 horas y, posteriormente, inmunoglobulina humana (dosis ponderal de 2 g/kg) infundida de forma continua por vía intravenosa, con remisión de los síntomas.

En los días subsiguientes se reportó que presentaron nuevamente crisis epilépticas focales con actividad motora, aparentemente desencadenadas por un proceso infeccioso a nivel respiratorio. Se inició antibiótico y se ajustó el tratamiento antiepiléptico, con adecuada respuesta. Se recabó determinación de anticuerpos en LCR, resultando anti LGI-1 positivo por inmunohistoquímica (IHQ). Posterior a la resolución de este, se decidió la aplicación de 1 gramo de rituximab por vía intravenosa de forma semestral

Figura 1 Hallazgos por imagen en el paciente del caso 1



A. Resonancia magnética secuencia T2 que muestra lesiones hiperintensas en región temporal mesial. B. Resonancia magnética en secuencia FLAIR que muestra lesiones hiperintensas en región temporal mesial. C. Resonancia magnética en secuencia FLAIR en corte coronal que muestra lesiones hiperintensas hipocámpicas bilaterales. D. Tomografía por emisión de positrones que muestra hipometabolismo en la región temporal derecha

como tratamiento de mantenimiento, sin reportarse nuevos síntomas.

Caso 2

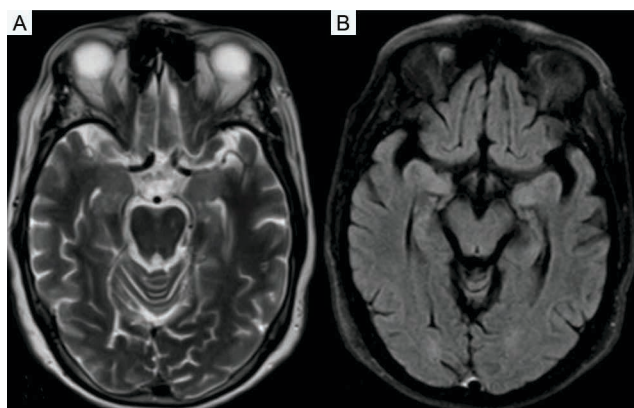
Paciente mujer de 72 años, con antecedentes de hipertensión arterial sistémica de larga evolución y tabaquismo ocasional durante la juventud. Inició su padecimiento cuatro meses antes de su valoración inicial, con alteración en la nominación, desorientación en tiempo y espacio. Un mes después presentó eventos de desconexión al medio, de duración menor a un minuto. Tres meses posteriores al inicio del cuadro presentó falla en la memoria procedimental, discalculia y dependencia gradual para llevar a cabo las actividades instrumentadas de la vida diaria, empeorando, además, la fluencia del lenguaje. De forma concomitante refirió eventos paroxísticos de predominio nocturno, caracterizados por contracciones orofaciales en hemicara izquierda con protrusión lingual y posturas distónicas de miembro torácico izquierdo, así como de alucinaciones visuales complejas.

A la exploración física inicial se encontraba con atención fluctuante, desorientación temporo-espacial, falla en la memoria de trabajo, discalculia y pérdida de la capacidad de abstracción. En los estudios de laboratorio iniciales se documentó un sodio de 127 mEq/L (hiponatremia moderada), mientras que el análisis de LCR mostró pleocitosis linfocítica (11 cel/mm³). El estudio de imagen por resonancia magnética demostró incremento de la intensidad de señal de forma bilateral en secuencias T2-FLAIR (figura 2). El trazo electroencefalográfico demostró disfunción cortical generalizada. Durante su hospitalización se descartaron asociaciones relacionadas a disfunción tiroidea y vitamínica, así como rastreo tomográfico negativo para imágenes sugestivas de etiología neoplásica. El análisis de panel de anticuerpos demostró reactividad para anticuerpos anti LGI-1.

Por la sospecha diagnóstica se inició manejo inmunomodulador con bolos de 1 gramo de metilprednisolona cada 24 horas, hasta que se completaron cinco bolos, así como infusión de inmunoglobulina humana (dosis ponderal 2 g/kg) administrada por vía intravenosa de forma continua, con lo que presentó mejoría de los síntomas relacionados a funciones mentales. Se inició tratamiento con levetiracetam, 1 gramo cada 12 horas por vía oral, con posterior remisión de los eventos de arresto del comportamiento y las crisis distónicas faciobraquiales. Debido a la buena respuesta, inicialmente no se decidió establecer TIM a largo plazo.

Tras ocho semanas presentó nuevamente crisis epilépticas focales con arresto del comportamiento y crisis distónicas faciobraquiales, por lo que se decidió mantener

Figura 2 Hallazgos por imagen encontrados en la paciente del caso 2



A. Resonancia magnética en cortes axiales en T2 que muestran lesiones hiperintensas en la región temporal medial. B. Resonancia magnética en cortes axiales en FLAIR que muestran lesiones hiperintensas en la región temporal medial

de forma indefinida el tratamiento con levetiracetam. Asimismo, se decidió iniciar inmunoterapia con 1 gramo de rituximab como terapia de mantenimiento a largo plazo, para continuar con dosis semestrales, sin que se hayan reportado nuevas recaídas.

Discusión

La encefalitis por anticuerpos anti-LGI1 es una de las causas más comunes de encefalitis autoinmune, probablemente solo detrás de la encefalitis por anticuerpos anti-NMDA.¹² Con una incidencia anual estimada de 0.83 casos por millón de personas esta encefalitis típicamente afecta a varones (relación hombre:mujer 2:1) entre los 50 a 70 años con una edad pico de aparición en los 60 años.¹⁶

Los datos clínicos característicos descritos en la literatura incluyen un padecimiento con un curso subagudo o crónico, con alteración de las funciones mentales, particularmente de la memoria a corto plazo, semejando un cuadro de demencia rápidamente progresiva.¹⁷ Suelen presentarse periodos fluctuantes de desorientación, así como crisis epilépticas, focales o generalizadas, siendo típicas las crisis faciobraquiales, las cuales se caracterizan por contracciones unilaterales del brazo (frecuentemente evolucionando hacia la cara o a la pierna ipsilateral), que son breves (duración menor a tres segundos) y ocurren varias veces al día. Estas crisis solo se reportan en la mitad de los pacientes.^{3,8}

El estudio de LCR puede presentar un patrón inflamatorio inespecífico en el análisis citológico y citoquímico, sin embargo, esto solo se presenta en el 36% de los casos,

algo que puede desorientar a los clínicos sin experiencia en el manejo de esta patología. Estos datos contrastan con los de los pacientes con encefalitis por anti-NMDA en quienes hay anomalías hasta en el 96% de ellos.¹⁸

Los hallazgos en la neuroimagen pueden variar y son comunes en pacientes con encefalitis límbica asociada a otros tipos de anticuerpos, como los anti-NMDA. En un estudio realizado en los Países Bajos se observó que hasta el 74% de los pacientes presentaron lesiones hiperintensas en T2 en la región temporal medial en el estudio de resonancia magnética inicial. A largo plazo, estas lesiones evolucionaron a esclerosis mesial temporal (44%). Estos resultados son consistentes con el fenotipo clínico de nuestros pacientes, que presentaron cuadros de encefalitis límbica, así como con los hallazgos informados en sus estudios de imagen. Asimismo, existen reportes de casos en los que se describen lesiones hiperintensas en T1 localizadas en núcleos de la base, asimétricas, con el lado predominantemente afectado, correspondiendo al contralateral al del hemisferio donde se presentan con mayor frecuencia las crisis faciobraquiales. Puede haber restricción a la difusión, lo que se sugiere un probable mecanismo isquémico.^{1,10} En los estudios de neuroimagen funcionales, se pueden corroborar los hallazgos previamente mencionados, ya que se ha descrito una disminución en la captación de FDG a nivel de, tanto núcleos de la base, como de la porción medial de los lóbulos temporales.¹⁹ La hiponatremia es un hallazgo laboratorial común en pacientes con encefalitis límbica y suele presentarse sin otra causa identificable, con una prevalencia del 60-88%. Recientes estudios han asociado la presencia de hiponatremia con el desarrollo de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) como parte del proceso inflamatorio a nivel hipotalámico. En los casos presentados, solo uno de los pacientes presentó hiponatremia durante la hospitalización y, después de descartar otras posibles causas, se concluyó que estaba asociada al proceso encefalítico. Esto proporcionó evidencia adicional para considerar la encefalitis anti-LGI1 como la causa más probable en ese paciente.²⁰

En la mayoría de los casos hay una excelente respuesta al TIM. Esto es especialmente evidente con las crisis focales presentes en estos pacientes, las cuales suelen ser refractarias al manejo con antiepilépticos, pero remiten al poco tiempo del inicio del TIM.^{14,21} En los casos en los que las crisis preceden al inicio del deterioro cognitivo, el diagnóstico y tratamiento oportunos pueden prevenir la progresión y el desarrollo de secuelas a largo plazo. Al mismo tiempo, es importante destacar que, a diferencia de las encefalitis autoinmunes asociadas a otros tipos de anticuerpos, la relación de los anticuerpos anti-LGI1 con trastornos neoplásicos, es rara. En nuestros casos, la búsqueda de neoplasias mediante estudios de rastreo fue negativa.

En este artículo presentamos dos casos que, aunque con temporalidad variable, presentaron los datos clínicos característicos previamente comentados (evolución temporal, alteración en la memoria, crisis focales, hiperintensidades en lóbulos temporales en región mesial, la presencia de hiponatremia y la buena respuesta a TIM), mismos que llevaron a la sospecha de esta entidad, la cual fue confirmada con determinación en sangre de los anticuerpos.

Se ha demostrado que el tratamiento inmunomodulador agudo tiene una buena respuesta en pacientes con encefalitis límbica anti-LGI1. Por lo tanto, es importante considerar la posibilidad de iniciar el tratamiento inmunomodulador a manera de prueba terapéutica en pacientes con hallazgos clínicos altamente sugestivos, incluso antes de confirmar el diagnóstico mediante pruebas laboratoriales. Esto es especialmente relevante en ambientes o situaciones donde la realización de este tipo de estudios es limitada. Sin embargo, es importante tener en cuenta que, aunque la respuesta inicial al tratamiento inmunomodulador puede ser positiva, existe un alto porcentaje de recaídas en esta enfermedad, que oscila entre el 13.3% y el 23%. Por lo tanto, se debe mantener una vigilancia continua y un seguimiento cercano del paciente, incluso después de la remisión clínica inicial.

Un estudio realizado con 59 pacientes con anticuerpos anti LGI1 positivos en Beijing, en el cual se evaluó la respuesta al TIM a los tres meses reportó que 33 pacientes fueron clasificados como respondedores al tratamiento inicial (73.3%). Estos pacientes eran más jóvenes que los no respondedores y tenían una mayor incidencia de crisis generalizadas tónico-clónicas. En el grupo de los no respondedores (26.7%), ninguno presentó mejoría o remisión tras el seguimiento a 3 meses. Posteriormente el grupo de los respondedores a tratamiento recibió un seguimiento de 12 a 60 meses. En este grupo la tasa estimada de recaídas fue de 9.3% a 1 año y 23% a 3 años. Los pacientes con recaídas fueron tratados con TIM nuevamente y, aunque los síntomas mejoraron, nunca presentaron una remisión completa, persistiendo el deterioro cognitivo y crisis epilépticas del lóbulo temporal.⁹ Esto puede implicar la necesidad de considerar tratamiento inmunosupresor a largo plazo en algunos casos, como ocurrió con el paciente del caso número 2.

A partir de la experiencia adquirida en estos casos, es nuestra opinión que se necesitan llevar a cabo nuevos

ensayos clínicos que evalúen el uso del TIM de mantenimiento en estos pacientes. Esto es importante para reducir el riesgo de recaída, ya que el porcentaje de recurrencia es alto, y muchos pacientes tienen una respuesta parcial a nuevos esquemas de TIM en agudo, ya sea con bolos de esteroides o inmunoglobulina humana.²³

Se realizó una búsqueda en la literatura mexicana, sin embargo, no se identificaron reportes de caso previos en nuestro país, por lo que ésta serie contiene los dos primeros reportes de caso de este padecimiento en nuestro medio. Se espera que la difusión de estos casos permita el diagnóstico temprano de otros similares, así como su tratamiento oportuno y la consecuente reducción de la mortalidad y las secuelas a largo plazo.

Conclusión

La encefalitis por anticuerpos anti-LGI1 es una de las principales causas de encefalitis autoinmune, sin embargo, el diagnóstico oportuno de los pacientes con esta condición está limitado por la falta de acceso a las pruebas de determinación de anticuerpos específicos. Por ello, es esencial que los médicos estén familiarizados con las características clínicas, laboratoriales y radiológicas que distinguen a esta condición del resto de las encefalitis autoinmunes. Los casos reportados muestran a pacientes con cuadros subagudos de deterioro cognitivo, asociado a crisis epilépticas focales, sin datos de inflamación en LCR, pero con lesiones en estructuras del sistema límbico en los estudios de neuroimagen. Uno de ellos cursó además con un cuadro de hiponatremia no explicada por otra causa. En su conjunto estos casos muestran, de manera bastante completa, el espectro de manifestaciones asociadas a la encefalitis anti-LGI1. Además, la recaída en uno de los casos muestra la necesidad de considerar el mantenimiento de la inmunoterapia a largo plazo, debido al riesgo relativamente alto de recaídas en estos pacientes. Esto con el fin de evitar el desarrollo de secuelas permanentes.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, et al. Anti-LGI1 encephalitis: Clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology*. 2016;87(14):1449-56. doi: 10.1212/WNL.0000000000003173.
2. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med*. 2018;378(9):840-51. doi: 10.1056/NEJMra1708712.
3. Graus F, Escudero D, Oleaga L, et al. Syndrome and outcome of antibody-negative limbic encephalitis. *Eur J Neurol*. 2018;25(10):1-9. doi: 10.1111/ene.13661.
4. Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, et al. Investigation of LGI1

- as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol.* 2010;9(8):776-85. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70137-X.
5. Gadoth A, Pittock SJ, Dubey D, et al. Expanded phenotypes and outcomes among 256 LGI1/CASPR2-IgG-positive patients. *Ann Neurol.* 2017;82(1):79-92. doi: 10.1002/ana.24979.
 6. Bastiaansen AEM, van Sonderen A, Titulaer MJ. Autoimmune encephalitis with anti-leucine-rich glioma-inactivated 1 or anti-contactin-associated protein-like 2 antibodies (formerly called voltage-gated potassium channel-complex antibodies). *Curr Opin Neurol.* 2017;30(3):302-9. doi: 10.1097/WCO.0000000000000444.
 7. Gao L, Liu A, Zhan S, et al. Clinical characterization of autoimmune LGI1 antibody limbic encephalitis. *Epilepsy Behav.* 2016;56:165-9. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.12.041.
 8. Dutra LA, Abrantes F, Toso FF, et al. Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment. *Arq Neuropsiquiatr.* 2018;76(1):41-9. doi: 10.1590/0004-282X20170176.
 9. Li TR, Zhang YD, Wang Q, et al. Clinical Characteristics and Long-Term Prognosis of Anti-LGI1 Encephalitis: A Single-Center Cohort Study in Beijing, China. *Front Neurol.* 2021;12:1-10. doi: 10.3389/fneur.2021.674368.
 10. López-Chiriboga AS, Siegel JL, Tatum WO, et al. Striking basal ganglia imaging abnormalities in LGI1 ab faciobrachial dystonic seizures. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017;4(3):1-3. doi: 10.1212/NXI.0000000000000336.
 11. Uy CE, Binks S, Irani SR. Autoimmune encephalitis: clinical spectrum and management. *Pract Neurol.* 2021;21(5):412-23. doi: 10.1136/practneurol-2020-002567.
 12. van Sonderen A, Petit-Pedrol M, Dalmau J, et al. The value of LGI1, Caspr2 and voltage-gated potassium channel antibodies in encephalitis. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(5):290-301. doi: 10.1038/nrneurol.2017.43.
 13. Seery N, Butzkueven H, O'Brien TJ, et al. Contemporary advances in antibody-mediated encephalitis: anti-LGI1 and anti-Caspr2 antibody (Ab)-mediated encephalitides. *Autoimmun Rev.* 2022;21(5):103074. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103074.
 14. Irani SR, Buckley C, Vincent A, et al. Immunotherapy-responsive seizure-like episodes with potassium channel antibodies. *Neurology.* 2008;71(20):1647-8. doi: 10.1212/01.wnl.0000326572.93762.51.
 15. Rodriguez A, Klein CJ, Sechi E, et al. LGI1 antibody encephalitis: acute treatment comparisons and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022;9(3):309-15. doi: 10.1136/jnnp-2021-327302.
 16. Qiao S, Wu HK, Liu LL, et al. Clinical Features and Long-Term Outcomes of Anti-Leucine-Rich Glioma-Inactivated 1 Encephalitis: A Multi-Center Study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2021;17:203-12. doi: 10.2147/NDT.S292343.
 17. Li X, Yuan J, Liu L, et al. Antibody-LGI 1 autoimmune encephalitis manifesting as rapidly progressive dementia and hyponatremia: a case report and literature review. *BMC Neurol.* 2019;19(1):19. doi: 10.1186/s12883-019-1251-4.
 18. Dürr M, Nissen G, Sühs KW, et al. CSF Findings in Acute NMDAR and LGI1 Antibody-Associated Autoimmune Encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8(6):1-15. doi: 10.1212/NXI.0000000000001086.
 19. Seniaray N, Verma R, Ranjan R, et al. Metabolic Imaging Patterns on 18F-FDG PET in Acute and Subacute LGI1 Autoimmune Limbic Encephalitis. *Clin Nucl Med.* 2021;46(1):e27-8. doi: 10.1097/RLU.0000000000003258.
 20. McQuillan RF, Bargman JM. Hyponatraemia caused by LGI1-associated limbic encephalitis. *NDT Plus.* 2011;4(6):424-6. doi: 10.1093/ndtplus/sfr105.
 21. de Bruijn MAAM, van Sonderen A, van Coevorden-Hameete MH, et al. Evaluation of seizure treatment in anti-LGI1, anti-NMDAR, and anti-GABABR encephalitis. *Neurology.* 2019;92(19):e2185-96. doi: 10.1212/WNL.00000000000007475.
 22. Li W, Wu S, Meng Q, et al. Clinical characteristics and short-term prognosis of LGI1 antibody encephalitis: a retrospective case study. *BMC Neurol.* 2018 Jul 6;18(1):1-8. doi: 10.1186/s12883-018-1099-z.
 23. Abboud H, Probasco JC, Irani S, et al. Autoimmune Encephalitis Alliance Clinicians Network. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;92(7):757-68. doi: 10.1136/jnnp-2020-325300.
 24. Celicanin M, Blaabjerg M, Maersk-Møller C, et al. Autoimmune encephalitis associated with voltage-gated potassium channels-complex and leucine-rich glioma-inactivated 1 antibodies - a national cohort study. *Eur J Neurol.* 2017;24(8):999-1005. doi: 10.1111/ene.13324.
 25. Wang D, Hao Q, He L, et al. LGI1 antibody encephalitis - Detailed clinical, laboratory and radiological description of 13 cases in China. *Compr Psychiatry.* 2018;81:18-21. doi: 10.1016/j.comppsy.2017.11.002.
 26. Shin YW, Lee ST, Shin JW, et al. VGKC-complex/LGI1-antibody encephalitis: clinical manifestations and response to immunotherapy. *J Neuroimmunol.* 2013;265(1-2):75-81. doi: 10.1016/j.jneuroim.2013.10.005.

Anexo 1 Características clínicas y demográficas de pacientes con encefalitis autoinmune anti LGI-1 en series de casos reportadas a nivel internacional.

Referencia	Pacientes (n)	Características demográficas	Síntomas neuropsiquiátricos	Crisis epilépticas	Auxiliares de laboratorio	Cambios RMN	Síntomas posteriores	Inmunoterapia
Li, 2018 ²²	8	Media de edad: 63 años Sexo (M/F): M = 5 F = 3	Déficit de memoria, alucinaciones visuales/auditivas, desorientación espacial, desorden del sueño, cambios del comportamiento	CDFB: 3 (37.5%)	LCR: ↑ proteínas: 1 (12.5%) Hiponatremia: 6 (75%)	Realce hipocampal: 2 (25%) Realce en caudado: 2 (25%) Normal: 4 (50%)	Falla mnésica: 6 (75%)	MTP: 4 (50%) MTP + IGIV: 4 (50%)
Gao, 2016 ⁷	10	Media de edad: 51 años Sexo (M/F): M = 7 F = 3	Déficit de memoria, desorientación, desorden del sueño	CDFB: 10 (100%) Otros tipos de crisis: 7 (70%)	LCR: N/A Hiponatremia: 8 (80%)	Realce hipocampal: 5 (50%) Atrofia hipocampal: 2 (20%) Normal: 1 (10%) Otros: 2 (2%)	N/A	IGIV + Dexametasona: 5 (50%) IGIV + MTP: 4 (40%) MTP: 1 (10%)
Celicanin, 2017 ²⁴	16	Media de edad: 62 años Sexo (M/F): M = 9 F = 7	Déficit de memoria, cambios del comportamiento, alucinaciones, desorden del sueño	CDFB: 4 (25%) Otros tipos de crisis: 12 (75%)	LCR: N/A Hiponatremia: 9 (56%)	Cambio de señal temporal bilateral: 9 (56%) Cambio de señal temporal unilateral: 2 (13%) Normal: 5 (31%)	NA	Esteroides IV (no especificado): 16 (100%) IGIV: 7 (44%) Plasmaféresis: 5 (31%) Azatioprina: 5 (31%)
Wang, 2018 ²⁵	13	Media de edad: 40 años Sexo (M/F): M = 5 F = 8	Déficit de memoria, alucinaciones, cambios del comportamiento, desinhibición	CDFB: 13 (100%) Otros tipos de crisis: 10 (77%)	LCR: Pleocitosis: 2 (15%) ↑ proteínas: 3 (23%)	Lesión lóbulo occipital: 1 (7.6%) Cambio de señal lóbulo temporal: 3 (23%)	Cambios del comportamiento: 1 (7.6%)	Esteroides IV (no especificado): 5 (38%) Esteroides + IGIV: 4 (31%) IGIV: 4 (31%)
Shin 2013 ²⁶	14	Media de edad: 59 años Sexo (M/F): M = 8 F = 6	Déficit de memoria, cambio del comportamiento, desorden del sueño, desinhibición	CDFB: 10 (71%) Otros tipos de crisis: 9 (64%)	LCR ↑ proteínas: 3 (21%) Pleocitosis: 1 (7%) Hiponatremia: 6 (42%)	Cambio de señal temporal bilateral: 6 (42%) Cambio de señal temporal unilateral: 3 (21%) Normal: 4 (28%) Otros: 1 (7%)	Crisis epilépticas: 1 (7%)	MTP: 3 (21%) MTP + IGIV: 7 (50%) Plasmaféresis: 1 (7%) Rituximab: 3 (21%) Otros: 5 (35%)

M: masculino; F: femenino; CDFB: crisis distónicas faciobraquiales; N/A: no reportado; IGIV: inmunoglobulina humana intravenosa; MTP: metilprednisolona